

Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. H. Coper

EINFLUSS DES d-AMPHETAMINS AUF DIE KÖRPERTEMPERATUR, DIE EXTRAPYRAMIDALMOTORIK UND DAS KÖRPERGEWICHT BEI ALTEN UND JUNGEN RATTEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Michael Ziem

aus Berlin

1970

Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. H. Coper

EINFLUSS DES d-AMPHETAMINS AUF DIE KÖRPERTEMPERATUR, DIE EXTRAPYRAMIDALMOTORIK UND DAS KÖRPERGEWICHT BEI ALTEN UND JUNGEN RATTEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Michael Ziem

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Herbert LAX

Referent: Professor Dr. med. Helmut COPER

Korreferent: Dipl. -Chem. Dr. med. Franz von BRUCHHAUSEN



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 5. Februar 1970

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	3
II. Methodik	4
1. Bestimmung von d-Amphetamin in Leber- und Hirngewebe	4
2. Bestimmung des Beginns und der Dauer von Stereotypen	6
3. Bestimmung der Körpertemperatur	7
4. Bestimmung des Körpergewichts und des Futterkonsums	8
5. Statistische Auswertung	8
III. Ergebnisse	10
1. Amphetamingehalt in Leber- und Hirngewebe nach	
a) Intraperitonealer Applikation bei jungen und alten Ratten im Akutversuch	10
b) Subkutaner Applikation bei jungen und alten Tieren im Akutversuch	11
c) Intraperitonealer Applikation bei jungen und alten Tieren im chronischen Versuch	11
2. Einfluß des Amphetamins auf Beginn und Dauer der stereotypen Aktivität nach	
a) Intraperitonealer und subkutaner Applikation bei jungen und alten Ratten im Akutversuch	12
b) Intraperitonealer Applikation bei jungen und alten Ratten im chronischen Versuch	14
3. Einfluß des Amphetamins auf die Körpertemperatur junger und alter Ratten nach	
a) Intraperitonealer und subkutaner Applikation im Akutversuch	15
b) Intraperitonealer Applikation im chronischen Versuch	16

	<u>Seite</u>
4. Einfluß der chronischen Amphetaminapplikation auf das Körpergewicht	17
IV. Diskussion der Ergebnisse	19
V. Zusammenfassung	36
VI. Tabellen	38
VII. Literaturverzeichnis	54

I. EINLEITUNG

Zahlreiche Publikationen in der Literatur befassen sich mit den somatischen und psychischen Wirkungen des Amphetamins beim Menschen und Tier. Erstaunlich klein ist dagegen die Zahl der Arbeiten, die die verschiedenen Effekte des Amphetamins mit der Höhe der Plasma- oder Gewebskonzentration zu korrelieren suchen (MAICKEL et al., 54; YOUNG u. GORDON, 79).

Ein weiteres weitgehend ungeklärtes Problem stellt die veränderte Reaktion des alten Organismus auf Verabreichung bestimmter Pharmaka dar, obwohl zahlreiche klinische Beobachtungen und tierexperimentelle Arbeiten existieren, die ein unterschiedliches Verhalten von jungen und alten Tieren und Menschen speziell auf zentralwirksame Substanzen beschreiben (AXMACHER, 7; ARNETT u. HARRIS, 1; KATO et al., 48; FÄHNDRICH, 27; FROLKIS, 31, 33; AVERBUCH u. LAPIN, 4; COPER u. HADASS, 18.)

In der vorliegenden Arbeit werden tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten verschiedenen Alters bei einmaliger und chronischer Gabe von Amphetamin durchgeführt. Mit Hilfe einer spektrophotometrischen Methode werden die Konzentrationen des Amphetamins im Gehirn und Leber der Tiere bestimmt und die ermittelten Werte unter Berücksichtigung der Zeit, Dosis und Applikationsart mit den Ergebnissen anderer Tests, die den zentral stimulierenden Effekt des Amphetamins aufzeigen, in Korrelation gebracht. Mit der Feststellung der Temperatur- und Gewichtsveränderungen werden vegetative, hypothalamische Funktionen überprüft, mit der Beobachtung der von Amphetamin ausgelösten stereotypen Bewegungsabläufe, die SCHELKUNOV u. RANDRUP als ausgezeichnetes Maß der Amphetaminerregung betrachten, der Einfluß des Amphetamins auf extrapyramidal-motorische Funktionen untersucht (67, 57).

II. METHODIK

Die Versuche wurden an jungen und alten weiblichen Albinoratten vom Stamm Wistar (Züchter: Tierzuchtfarm Hoffmann, Berlin) durchgeführt. Zwischen den untersuchten Tieren bestand ein deutlicher Altersunterschied. Die als jung, aber erwachsen angesehenen Tiere waren 3 Monate alt, geschlechtsreif, virginell und wogen zwischen 140 und 220 g. BANGA bezeichnet Wistarratten im Alter von 18 - 22 Monaten als alt, da nach VERZARS Beobachtung nur die Hälfte eines Rattenkollektivs länger als 24 Monate lebt (8, 77). Von VERZAR stammt auch die Feststellung, daß Ratten mit mehreren durchgemachten Geburten biologisch älter als kalendarisch gleichaltrige Tiere ohne Nachkommen sind. In den eigenen Untersuchungen galten sie als alt, wenn sie mindestens 5mal geworfen hatten, durchschnittlich 300 g schwer und ca. 13 Monate alt waren. Alle Ratten erhielten das Trockenfutter "Altromin R 10" (Firma Altrogge, Lage/Lippe) und Leitungswasser ad libitum.

1. Bestimmung von d-Amphetamin in Leber- und Hirngewebe

In den Akutversuchen erhielten die Tiere 10 mg d-Amphetamin/kg in Form des d-Amphetaminiumsulfats (Firma Merck, Darmstadt) i.p. bzw. s.c.. Nach verschiedenen zeitlichen Intervallen erfolgte die Dekapitation bei 4° C, ebenso wurde die Aufarbeitung der Gewebe in der Kälte durchgeführt. Im chronischen Versuch wurde den Tieren 5 mg d-Amphetamin/kg i.p. verabreicht, 45 min nach erfolgter Applikation wurden die Tiere dekapiert, und zwar am 1., 4., 11. und 21. Tag der Versuchsserie.

Die Bestimmung des Amphetamins erfolgte nach einem von AXELROD angegebenen spektrophotometrischen Verfahren, das wegen der Extraktio-

der Substanz aus kleineren Gewebsmengen modifiziert werden mußte (5). Das Prinzip der Methode besteht darin, daß Amphetamin mit Methylorange einen molekularen Komplex bildet, der in organischen Lösungsmitteln gut löslich ist. Die Konzentration des Amphetamins wird indirekt durch Messung des Sulfonsäure-Amphetamin-Komplexes bestimmt (BRODIE et al., 13, 14).

Folgende Reagenzien wurden verwendet:

- 1.) 0,1 n HCl
- 2.) 20 % Trichloressigsäure
- 3.) 2 n NaOH
- 4.) Benzol (kristallisierbar reinst der Firma Merck, pro analysi)
- 5.) 0,2 m Boratpuffer, pH 10 bestehend aus
 - a) 0,2 m Borat (12,4 g H_3BO_3 und 100 ml n NaOH auf 1 l H_2O)
 - b) 0,1 n NaOH
- 6.) Isopentylalkohol isomerenfrei, puriss. p.a., Fluka AG
- 7.) Methylorangelösung
500 mg Methylorange (Merck, Darmstadt) wird in 100 ml Wasser gelöst; diese Lösung wird mehrere Male mit Chloroform p.a. gewaschen. Unmittelbar vor Gebrauch wird die Lösung mit dem gleichen Volumen gesättigter Borsäure versetzt.
- 8.) 2 Vol % H_2SO_4 in abs. Äthanol

Prozedur für Hirn- und Lebergewebe

1,5 g Hirn- oder Lebergewebe wurde mit dem Ultra-Turrax-Gerät der Firma Janke und Kunckel KG in 3 ml 20 % Trichloressigsäure und 6 ml n/10 HCl homogenisiert und das Homogenat bei 10.000 g (30 Min.) in der Phywe Kälte-Zentrifuge zentrifugiert. Vom Überstand wurden 5 ml in ein 50 ml-Schliffzentrifugenglas übertragen, das 1,08 ml 2 n NaOH und 20 ml Benzol enthielt. Da optimale

und gleichbleibend reproduzierbare Extraktion nur bei einem alkal. Milieu von pH 9 - 12 möglich ist, muß der pH-Wert immer kontrolliert werden. Anschließend wurde das Gemisch in einer selbstgefertigten Schüttelvorrichtung 10 min lang geschüttelt und mit einer Labortischzentrifuge bei 1.000 U (5 Min.) zentrifugiert (Firma Ecco, Typ E II/10). 15 ml der Benzolphase wurden in ein weiteres 50 ml Schliffzentrifugenglas pipettiert, das 5 ml eines 0,2 m Boratpuffers pH 10 enthielt. Dieses Gemisch wurde 5 min lang maschinell geschüttelt und erneut zentrifugiert (1.000 U). 8 ml der organ. Phase wurden in ein 12 ml-Schliffzentrifugenglas überführt, das 0,4 ml Isoamylalkohol enthielt. Dazu wurden 0,6 ml Methylorangelösung hinzugefügt, das ganze 6 min lang geschüttelt und mit der Tischzentrifuge (6 min bei 3.000 U/min) zentrifugiert. Anschließend wurden 6 ml der Benzolphase in ein Reagenzglas, das 1 ml einer 2 Vol % H_2SO_4 in abs. Äthanol enthielt, pipettiert. Nach kurzem Umschütteln erfolgt dann die Messung der Lichtabsorption der Lösung bei einer Wellenlänge von $540 m\mu$ spektrophotometrisch (Spektralphotometer PMQ II, Firma Carl Zeiss).

Zur quantitativen Amphetaminbestimmung in den Extrakten diente eine Eichkurve, die aus bekannten, den Homogenaten zugesetzten Amphetaminmengen unter gleichen Extraktionsbedingungen erhalten wurde. Abb. 1 stellt die Amphetamineichkurve für das Hirngewebe dar; jeder Punkt der Eichkurve repräsentiert den Mittelwert aus zehn Einzelmessungen. Zur weiteren Kontrolle wurden in jedem Untersuchungsgang Reagenzien ohne Amphetaminzusatz als Standardwert gleichzeitig mit der unbekannten Probe mitbestimmt.

2. Bestimmung des Beginns und der Dauer von Stereotypien

Als ausgezeichnetes Maß einer zentralen Amphetaminwirkung betrachten SCHELKUNOV und RANDRUP die Dauer der von Amphetan

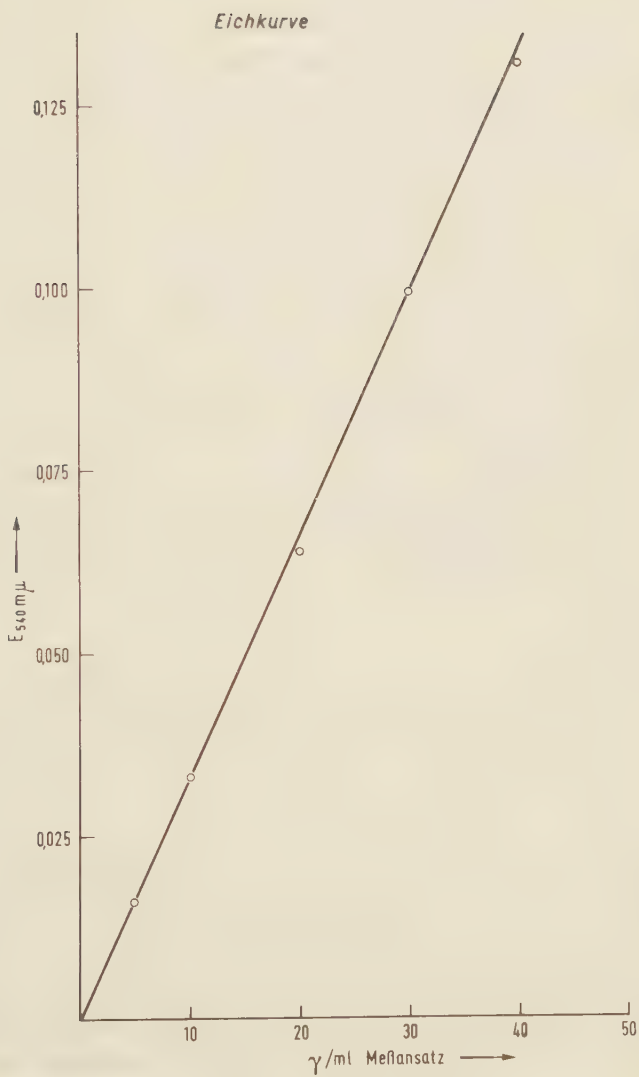


Abb. 1

ausgelösten stereotypen Bewegungsabläufe bei der Ratte (57, 67). Einer initialen Steigerung der normalen motorischen Aktivität folgt eine Phase mit charakteristisch stereotypem Verhalten, das sich in einer ständig wiederholenden, zwanghaften und ziellosen Bewegungsform äußert. Die Angaben über Beginn, Art und Dauer der Stereotypen basieren auf Beobachtung. Um reproduzierbare Werte zu erhalten, mußten die Umweltfaktoren der Versuchstiere standardisiert werden. In den akuten Versuchen wurden jeweils 2 Tiere, in den chronischen Versuchen jeweils 5 Tiere gemeinsam in einem 40 cm x 25 cm x 15 cm großen Plexiglaskäfig untergebracht. Im Akutversuch wurden den alten Tieren (n = 25) und jungen Tieren (n = 25) 10 mg d-Amphetamin/kg i.p. und s.c. verabreicht. Eine tägliche Dosis von 5 mg d-Amphetamin/kg erhielten 15 alte und junge Tiere während des Verlaufs von 20 Tagen. Als Beginn der Stereotypen wurde das Sistieren der normalen motorischen Aktivität wie Vorwärtsbewegung, Aufrichten und Putzen u. a. zugunsten der einseitig orientierten, stereotypen Bewegungsform gewertet, als Ende der Stereotypen das Wiederauftreten der normalen Mororik.

3. Bestimmung der Körpertemperatur unter dem Einfluß von Amphetamin

Zur Messung der rektalen Temperatur diente ein elektronisches Thermometer (Sekundenthermometer der Firma "Atmos" Fritzschning u. Co. GmbH). Es wurde darauf geachtet, daß die Tasterspitze der Thermometersonde stets 2,5 cm in das entleerte Rectum der Ratten eingeführt wurde. Während der Messung waren die Tiere in einem Kunststoffkäfig eingesperrt. Im Akutversuch wurde von 14 alten und 14 jungen Tieren in verschiedenen zeitlichen Intervallen p.i. die Temperaturdifferenz zum Ausgangswert, der vor der i.p. oder s.c. Applikation gemessen wurde,

festgestellt. Im chronischen Versuch erhielten die Ratten beider Altersgruppen (jeweils 15) 5 mg d-Amphetamin über einen Zeitraum von 20 Tagen. Direkt vor und 1 Stunde nach der Applikation wurde die rektale Temperatur kontrolliert. Zur weiteren Kontrolle dienten junge und alte Tiere, deren Temperatur jeweils 1 Stunde nach Injektion von 1 ml/100 g Körpergewicht physiologischer Kochsalzlösung gemessen wurde. Bei allen Versuchen betrug die Umgebungstemperatur 22° C.

Bestimmung des Körpergewichts und des Futterkonsums

13 junge und 14 alte Tiere erhielten 20 Tage lang tgl. 5 mg d-Amphetamin/kg i.p. in physiologischer Kochsalzlösung. Als Kontrolltiere dienten gleichaltrige Ratten (n = 24), denen täglich die entsprechende Menge an Kochsalzlösung (1 ml/100 g Körpergewicht) intraperitoneal appliziert wurde. Sowohl das Körpergewicht jedes einzelnen Tieres wie auch der Futterkonsum eines Kollektivs von 5 Tieren (durch Rückwiegen des verbliebenen Futters) wurden jeweils vor der Behandlung bestimmt. Da die verwendete Dosis von 5 mg d-Amphetamin für die Zeit der Stereotypien ein völliges Sistieren der Nahrungsaufnahme bewirkt, wurde den Tieren zur Bedarfsdeckung das Futter während der übrigen Tageszeit belassen.

Statistische Auswertung

a) Prüfung von Unterschieden auf Signifikanz

Beim Vergleich zweier Gruppen erlaubten die Versuchsanordnungen eine Prüfung der Meßergebnisse im zweiseitigen Signifikanztest nach STUDENT (t-Test). Die Testgröße t wurde nach der Formel

$$t = \frac{|\bar{X}_2 - \bar{X}_1|}{S} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

berechnet.

Der durch senkrechte Striche eingeschlossene Ausdruck wird absolut, d.h. ohne Berücksichtigung des Vorzeichens, genommen,

$\bar{X}$ = Mittelwert

S = gemeinsame Standardabweichung

n = Anzahl der Einzelwerte

Der zu den berechneten t-Werten gehörende p-Wert wurde aus der in den Wissenschaftlichen Tabellen (DOKUMENTA GEIGY) befindlichen t-Tafel entnommen. Es wurden signifikante Unterschiede zwischen zwei Meßreihen angenommen, wenn die Wahrscheinlichkeit $p < 0,0027$ war.

b) Berechnung der Regressionsgeraden $Y = \bar{y} + b (x - \bar{x})$

wobei

$$b = \frac{\sum xy - \frac{\sum y \sum x}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}} = \text{Regressionskoeffizient}$$

Y = abhängige Variable

x = Einzelwerte $\bar{x}$ = Mittelwert der x

y = Einzelwerte $\bar{y}$ = Mittelwert der y

n = Anzahl der Einzelwerte sind.

III. ERGEBNISSE

1. Amphetamingehalt in Leber- und Hirngewebe

a) Intraperitoneale Applikation bei jungen und alten Ratten im Akutversuch

30 Minuten nach der i.p. Injektion von 10 mg d-Amphetamin/kg läßt sich im Hirngewebe der jungen und alten Ratten eine Amphetaminkonzentration von ca. 21 γ /g Feuchtgewebe nachweisen. Trägt man die nach verschiedenen zeitlichen Intervallen ermittelten Meßwerte in ein halblogarithmisches Koordinatensystem ein, so wird aus der exponential abfallenden Eliminationskurve eine Gerade, aus der sich die Halbwertszeit direkt ablesen läßt (Abb. 2). Bei den jungen Tieren beträgt sie 92 Min. für das Lebergewebe und 85 Min. für das Hirngewebe.

Wie die Abb. 2 zeigt, erscheint die Elimination bei alten Tieren mit $\frac{t}{2}$ -Werten von 112 bzw. 114 Min. verlängert, wenn auch für die einzelnen Hirngewebskonzentrationen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte (Tab. 1). Die Differenz bei den Leberwerten ist statistisch gesichert.

Sehr deutlich demonstrieren die mitgeteilten Ergebnisse die rasche Ausscheidung des Amphetamins. 8 bis 10 Stunden p.i. ist praktisch sämtliches Amphetamin aus dem Körper eliminiert.

Nach i.v. Injektion von 5 mg d-Amphetamin haben GROPETTI u. COSTA bei erwachsenen, 200 - 250 g schweren männlichen Ratten eine Halbwertszeit von 76 Min., bei alters- und gewichtsentsprechenden weiblichen Ratten eine $\frac{t}{2}$ von 130 Min., bezogen auf das Gesamthomogenat einer Ratte, festgestellt (37). Nach den von ROSSO et al. angegebenen Werten ließ sich eine Halbwertszeit von 80 min nach i.p. Injektion von 10 mg d-Amphetamin/kg errechnen (64).

b) Subkutane Applikation bei jungen und alten Tieren im Akutversuch

Daß die Applikationsweise eines Pharmakons entscheidend den Wirkungseintritt und die -dauer beeinflusst, läßt sich aus der Abb. 3 ableiten. Im Gegensatz zur i.p. Injektion wird die maximale Konzentration später erreicht. Bei Verfolgung des Kurvenlaufs erkennt man, daß die Konzentration bei den jungen Tieren weitaus schneller ansteigt und kurzfristig auch einen höheren Gipfelpunkt erreicht. Zwischen den entsprechenden Werten der beiden Altersgruppen bestehen hierbei hoch signifikante Unterschiede. Der Scheitelpunkt des Kurvenpaars liegt im Vergleich zum i.p. Versuch deutlich niedriger, da die Kurve aus den konkurrierenden Bewegungen der Elimination und der hier verlangsamten Resorption aus subkutanem Depot resultiert. Auf dem absteigenden Schenkel überwiegt wieder die Elimination, so daß hier wieder eine Annäherung an die Verhältnisse der i.p. Applikation erfolgt. Die Halbwertszeit beträgt bei den alten ca. 155 Min., bei den jungen Tieren ca. 125 Min.

c) Intraperitoneale Applikation bei jungen und alten Tieren im chronischen Versuch

Während der Dauer von 20 Tagen wurde den Ratten täglich 5 mg d-Amphetamin/kg verabreicht. Wie im Akutversuch wurde die Konzentration des Amphetamins im Hirn- und Lebergewebe bestimmt, und zwar am 1., 4., 11. und 21. Tag 45 min p.i.. Wie bereits gezeigt wurde, wird Amphetamin sehr rasch nach einmaliger Gabe eliminiert. Da bei der niedrigen Applikationsfrequenz (1mal/Tag) pro Zeiteinheit weniger Substanz zugeführt wird, als in derselben Zeit eliminiert wird, ist eine Kumulation des Amphetamins nicht zu erwarten. Die Ergebnisse bestätigten diese Annahme: Die Konzentrationen des Leber- und Hirngewebes wiesen zwischen dem 1. und 21. Tag des Versuches keine signifikanten Unterschiede auf (Tab. 3, Abb. 4). Dieser Befund spricht also auch gegen einen beschleunigten Abbau des Amphetamins bei chronischer Zufuhr.

Amphetamingehalt in Hirn- und Lebergewebe von jungen und alten Ratten nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 10 mg d-Amphetamin/kg (halblog. Darstellung)

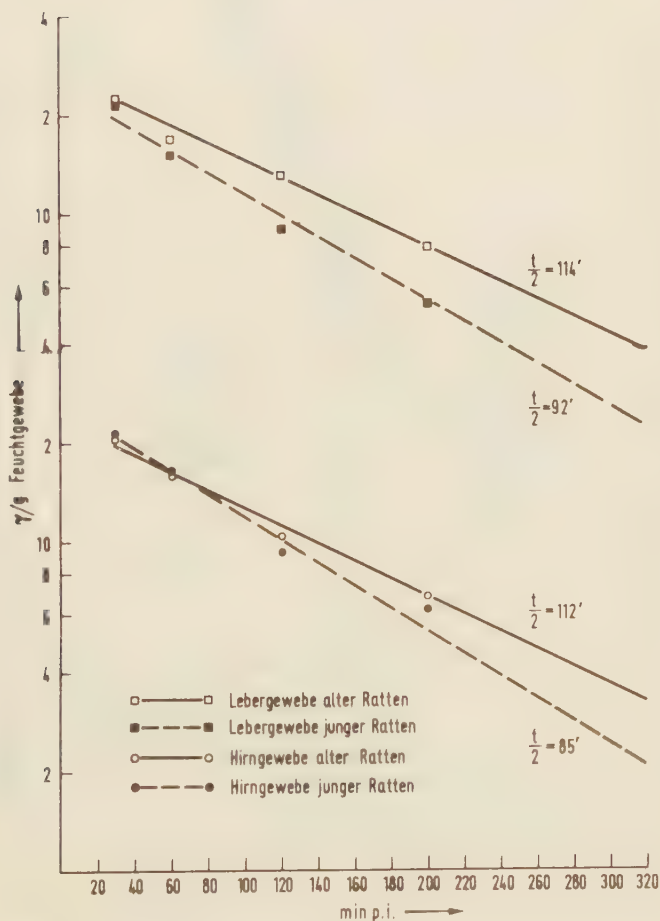


Abb. 2

Amphetamingehalt in Hirn- und Lebergewebe von jungen und alten Ratten nach einmaliger subkutaner Applikation von 10 mg d-Amphetamin/kg

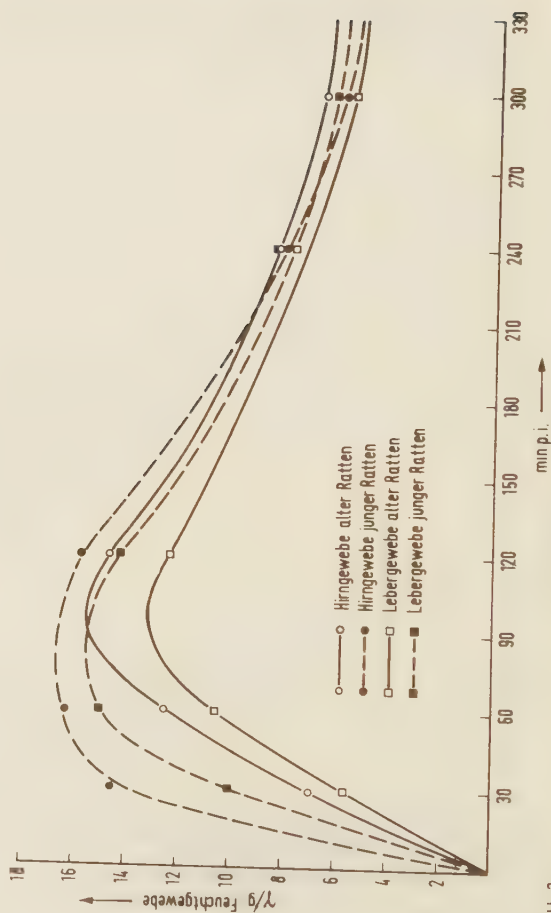


Abb. 3

Amphetamingehalt in Hirn- und Lebergewebe von jungen und alten Ratten
nach täglicher i.p. Injektion von 5 mg d-Amphetamin/kg

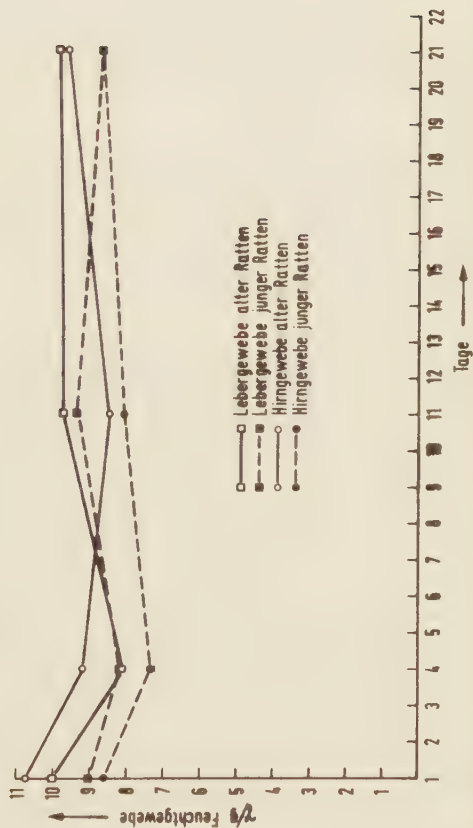


Abb. 4

2. Einfluß des Amphetamins auf Beginn und Dauer der stereotypen Aktivität

a) Intraperitoneale und subkutane Applikation bei jungen und alten Ratten im Akutversuch

Bei den Amphetamin-behandelten Tieren traten ca. 3 Minuten p.i. eine allgemeine Unruhe und Erregung auf. Die Ratten liefen in unregelmäßigen Bahnen, mitunter kreisförmig, in einer Art Manegetrieb (HAUSCHILD, 40) im Käfig umher.

Im Protokoll vom 11.2.69 wurden folgende Beobachtungen über die Art der Stereotypen notiert:

"Tier 1 sitzt wie fixiert auf einer Stelle, Kiefer gleitet schwingend über die Holzwoollspäne; mit den Vorderpfötchen werden Fasern aufgenommen und in schneller Bewegung gedreht (Frequenz der Pfötchenbewegung 240/min), fallengelassen, erneut aufgenommen, etc.. Der Bewegungsablauf erscheint automatisiert.

Tier 2 führt mit der Zunge rasche Leckbewegungen an der Plexiglaswand aus (Frequenz 180/min); zeigt keine Reaktion auf Berührung.

Tier 3 bewegt den Kopf an der Käfigwand auf und nieder (Frequenz 140/min)

Tier 4 nagt am Gitter ("Zwangsnagen", siehe JANSSEN et al., 44)."

Bemerkenswert erscheinen weitere Beobachtungen:

aa) Induktion zu einer stereotypen Bewegungsform durch andere Tiere.

4 Tiere, gemeinsam in einem Käfig untergebracht, bewegen rhythmisch und gleichsinnig in schneller Bewegung den Oberkörper hin und her.

ab) Induktion zu einer stereotypen Bewegungsform durch lokale Umweltfaktoren.

Ratte A zeigt Stereotypen, wie sie für das Tier 1 beschrieben wurden. Nach Umsetzen der Ratte A in einen Käfig ohne Spreu

beginnt sie, die Käfigwand abzulecken; nach weiterem Umsetzen auf ein Metallgitter, fängt das Tier an zu nagen.

ac) Spontan wechselnde Stereotypien.

Tier B beginnt mit Zwangsnagen am Gitter, nach 2 Stunden führt es automatisierte Putzbewegungen aus.

ad) Auftreten der Stereotypien in erschwerter Lage.

Ratte C klettert nach der Injektion auf dem 2 mm breiten Käfigrand in gesteigerter, jedoch normaler Motorik umher. Nach 15 min setzen überfallartig die Stereotypien ein, das Tier verfällt in Zwangsnagen, während es auf dem Rand balanciert.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen RANDRUPS ist die Dauer der Stereotypien bei den jungen kürzer als bei den alten Ratten (57). (Tab. 4). Das gilt sowohl für die intraperitoneale als auch für die subkutane Injektion. (Tabelle A)

Tabelle A

Dauer der Stereotypien

Applik.	junge Tiere	alte Tiere	n
i. p.	227,6 $\pm$ 26,0	346,2 $\pm$ 32,5	jeweils 15
s. c.	296,7 $\pm$ 22,8	461,6 $\pm$ 39,7	jeweils 10

Nach i. p. Gabe setzten die Stereotypien ohne signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen durchschnittlich 15 Min. p. i. ein. Nach subkutaner Injektion traten sie bei den jungen Tieren nach 36 Min. auf, bei den alten Tieren dagegen deutlich später, nach 53 min. Während der Dauer der Stereotypien war die normale Motorik vollkommen unterdrückt.

Obwohl die alten Ratten später als die jungen auf die Amphetaminalgabe mit der stereotypen Aktivität antworten, reagieren sie tatsächlich empfindlicher. Das ergibt sich aus der Amphetaminkonzentration

im Gehirn der beiden Altersklassen. Zum Zeitpunkt des Einsetzens und des Verschwindens der stereotypen Motorik liegt sie bei den alten Tieren deutlich niedriger. Die Abb. 9 veranschaulicht dieses Phänomen; die eingefügten Pfeile bezeichnen die Amphetaminkonzentration zum Zeitpunkt des Beginns und Endes der Stereotypen. Aus der erhöhten Empfindlichkeit der alten Ratten gegenüber Amphetamin resultiert auch die verlängerte Dauer der Stereotypen. Nach subkutaner Injektion setzen die stereotypen Bewegungen aufgrund der verlangsamten Resorption später ein und halten auch länger an als nach i. p. Gabe.

b) Intraperitoneale Applikation bei jungen und alten Ratten im chronischen Versuch

Nach einer Dosis von 5 mg/kg Amphetamin i. p. dauerten die Stereotypen bei den jungen Tieren 141 ± 4 Min., bei den alten Tieren $174,5 \pm 9$ Min.. Dieses Verhältnis blieb während der gesamten Versuchsperiode erhalten. Nach Ablauf der 20 Tage konnte weder bei den jungen noch bei den alten Ratten eine signifikante Verkürzung oder Verlängerung der Stereotypen nachgewiesen werden (Tab. 5). Die Effektivität des Amphetamins hat sich auch bei fortlaufender Gabe nicht abgeschwächt.

Beginn und Dauer von Stereotypien bei jungen und alten Ratten nach Gabe von 10 mg d-Amphetamin/kg

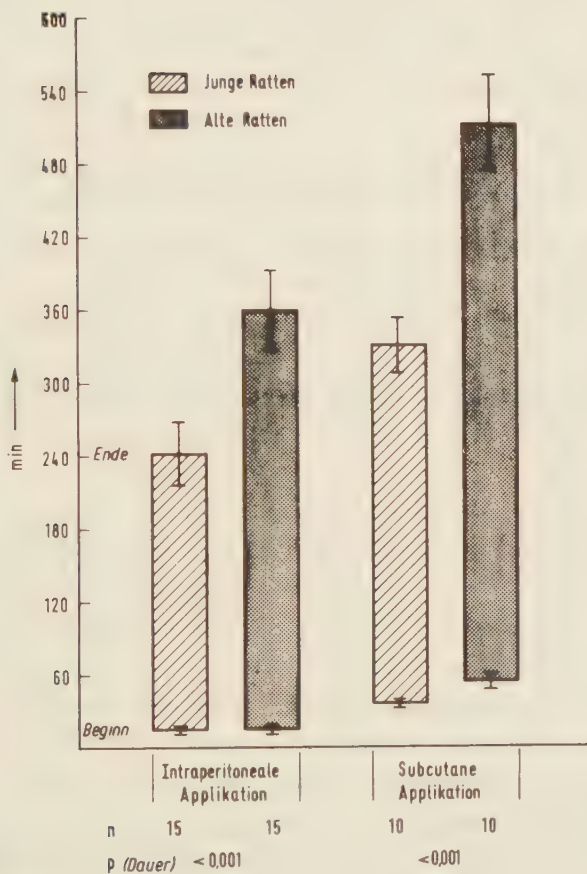


Abb. 5

3. Einfluß des Amphetamins auf die Körpertemperatur junger und alter Ratten

a) Intraperitoneale und subkutane Applikation im Akutversuch

Nach i. p. Injektion von 10 mg d-Amphetamin/kg kommt es bei jungen und alten Tieren zu einem Anstieg der Körpertemperatur. Bereits 30 Min. p.i. ließ sich ein signifikanter Temperaturunterschied gegenüber dem Ausgangswert feststellen (Tab. 6). Das Maximum der Temperaturerhöhung lag bei den jungen Tieren bei 90 Min. p.i. und betrug $2,1^{\circ}\text{C}$. Bei den alten Tieren wurde das Maximum erst nach 180 Min. mit einem Wert von $3,2^{\circ}\text{C}$ über der Norm erreicht. Zwischen den beiden Höchstwerten bestand ein signifikanter Unterschied. Nach s. c. Zufuhr von Amphetamin kletterte die Temperatur bei den jungen Tieren um $1,85^{\circ}\text{C}$ (Maximum nach 180 Min.), bei den alten zur gleichen Zeit um $3,6^{\circ}\text{C}$. Das bedeutet immerhin eine Temperatur von $41,4^{\circ}\text{C}$. Die mittlere Normaltemperatur betrug $37,8^{\circ}\text{C}$. Zwischen den beiden Maxima der verschiedenen Altersgruppen besteht ein hoch signifikanter Unterschied.

Analog zu den Ergebnissen über den Einfluß des Amphetamins auf die Stereotypen reagierten die alten Ratten auch in diesem Test stärker als die jungen Tiere (Abb. 9). Obwohl die Amphetaminkonzentration im Hirngewebe der alten Tiere nach s. c. Amphetaminapplikation niedriger als bei den jungen Ratten lag.

Zum Zeitpunkt des Temperaturmaximums - 3 Stunden nach s. c. Injektion - war der Amphetamingehalt im Hirngewebe der alten und jungen Ratten nahezu gleich, während der Effekt auf die Temperatur bei den alten Tieren ausgesprochen exzessiv und viel ausgeprägter als bei den jungen Tieren war. Diese Resultate demonstrieren deutlich, daß alte Tiere hinsichtlich der Temperatur empfindlicher auf Amphetamin reagieren als der junge Organismus.

Wie eng die nach Amphetamingabe auftretende Hyperthermie mit der Toxizität des Amphetamins korreliert ist, haben ZALIS et al. gezeigt (82).

Offenbar ist aber nicht nur die Höhe der Temperatur, sondern auch die Dauer der Temperaturerhöhung für die Amphetamintoxizität von Bedeutung. Sowohl bei den alten Tieren als auch bei den jungen ist nach subkutaner Gabe die Letalitätsrate größer. Unter diesen Bedingungen hält die Temperaturerhöhung bei beiden Altersgruppen länger an (Abb. 6). In der folgenden Tabelle B ist die Letalitätsrate und die Dauer der Temperaturerhöhung von mindestens 1°C gegenübergestellt.

Tabelle B

Beziehung zwischen Dauer der Temperaturerhöhung und Toxizität

Junge Ratten			Alte Ratten	
Applik.	Letalität	Dauer der Temperaturerhöhung über 1°C	Letalität	Dauer der Temperaturerhöhung über 1°C
i. p.	1/15	220 min	1/10	265 min
s. c.	4/10	270 min	7/10	405 min

Darüber hinaus scheint zwischen der Dauer der Stereotypien und der Temperaturerhöhung eine direkte Beziehung zu bestehen, denn erst nach dem Ende der Stereotypien kehrt die Temperatur in die Ausgangslage zurück (Tab. 4 und 6, Abb. 9).

b) Intraperitoneale Applikation im chronischen Versuch

Im chronischen Versuch ließ sich zeigen, daß der temperatursteigernde Effekt des Amphetamins vom 1. bis zum letzten Tag bei den alten und jungen Tieren unvermindert anhielt. Die Tiere reagierten in den letzten Behandlungstagen genauso stark auf Amphetamin wie in den ersten. Ein signifikanter Unterschied der Amphetaminwirkung konnte innerhalb einer Altersgruppe zwischen dem 1. und 21. Tag nicht fest-

Einfluß des Amphetamins auf die Körpertemperatur junger und alter Ratten
 Dosis: 10 mg d-Amphetamin/kg Raumtemperatur: 22°C

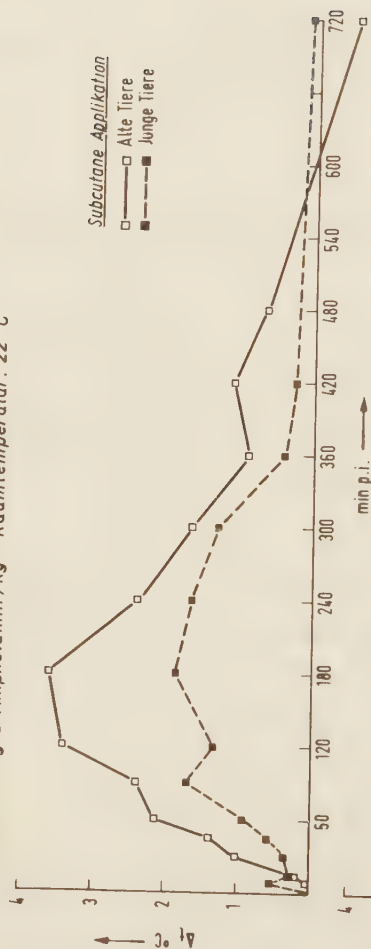
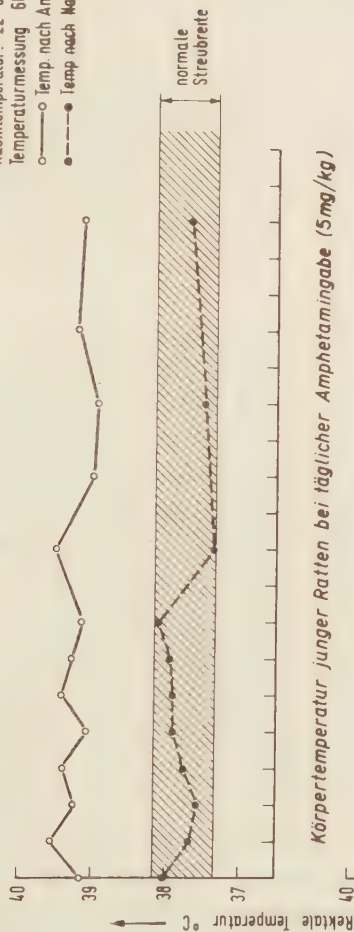


Abb. 6

Körpertemperatur alter Ratten bei täglicher Amphetamingabe (5 mg/kg)

Raumtemperatur: 22 °C
 Temperaturmessung 60 min p.i.
 ○ Temp. nach Amphetamininjektion
 ● Temp. nach NaCl-Injektion



Körpertemperatur junger Ratten bei täglicher Amphetamingabe (5mg/kg)

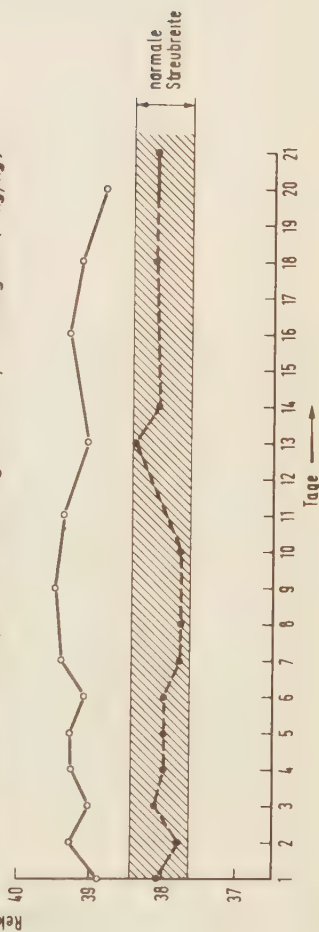


Abb. 7

gestellt werden. Bei Vergleich der verschiedenen Altersgruppen war der bereits im Akutversuch registrierte stärkere Temperaturanstieg der alten gegenüber den jungen Tieren erneut erkennbar. Die durchschnittliche Temperaturerhöhung der beiden Altersgruppen war signifikant verschieden (Tab. 7).

Hinsichtlich des temperatursteigernden Effektes des Amphetamins tritt weder eine Gewöhnung noch eine Kumulation ein. Die Ergebnisse verlaufen weitgehend parallel zu den Resultaten der bereits geschilderten Experimente, in denen die Amphetaminkonzentration und die Effekte auf die stereotype Motorik untersucht wurden.

4. Einfluß der chronischen Amphetaminapplikation auf das Körpergewicht

Die Nahrungsaufnahme wird maßgeblich von Zentren des Hypothalamus gesteuert. Mit der Überprüfung des Körpergewichtes und des Futterkonsums wurden daher hauptsächlich hypothalamische Funktionen untersucht. Wie aus der Abb. 8 hervorgeht, ergab die fortlaufende Überprüfung des Körpergewichtes bei den jungen Ratten eine deutliche Gewichtszunahme. In der täglichen Gewichtsveränderung war bei den jungen Amphetamin-behandelten Tieren kein signifikanter Unterschied gegenüber den gleichaltrigen Kontrolltieren zu vermerken. Nach 20 Tagen hatten die mit physiol. Kochsalzlösung gespritzten Tiere durchschnittlich 25 g an Gewicht gewonnen; bei den jungen Tieren, die Amphetamin erhielten, lag der Zuwachs bei 23 g (Tab. 8).

KENNEDY hat berichtet, daß bei älteren Tieren die Regulation des kalorischen Verbrauchs nicht mehr so genau ist wie bei jungen Tieren (49). Sie neigen zu Vielfräßigkeit oder halten gerade ihr Gewicht oder nehmen sogar wieder ab. Diese Tatsache äußert sich auch in der unregelmäßigen Gewichtskurve der alten Kontrolltiere. Demgegenüber führte die tägliche Applikation von Amphetamin in 20 Tagen zu einer kontinuierlichen Gewichtsreduktion bis zu ca. 15 g im Mittel (Tab. 9).

Um eine größere Sicherheit über das Ausmaß der Gewichtsentwicklung der 4 verschiedenen Tierkollektive zu gewinnen, wurden die entsprechenden Regressionsgeraden berechnet (Tab. 10). Der Regressionskoeffizient b , der Tangens des Winkels, den die Regressionsgerade mit der x-Achse bildet, beträgt für die verschiedenen Tiergruppen:

Gruppe 1: Junge Kontrolltiere: $b = + 1,05,$

Gruppe 2: Junge mit Amphetamin
behandelte Tiere: $b = + 1,15,$

Gruppe 3: Alte Kontrolltiere: $b = - 0,08,$

Gruppe 4: Alte mit Amphetamin
behandelte Tiere: $b = - 0,58,$

Nach dieser mathematischen Auswertung der Ergebnisse nimmt die 1. Gruppe in 10 Tagen 10,5 g und die 2. Gruppe 11,5 g zu; die 3. Gruppe ändert ihr Gewicht kaum, und die 4. Gruppe nimmt im gleichen Zeitraum ca. 6 g ab.

Bei den 3 Monate alten Amphetamin-behandelten Tieren stimmte der durchschnittliche Futterverbrauch mit dem Futterkonsum der Kontrolltiere überein. In den ersten 5 Tagen kam es zu einer ca. 10 % Reduzierung der Futteraufnahme, nach 5 Tagen hatte sich die verbrauchte Futtermenge wieder auf die Höhe des von den Kontrolltieren verzehrten Futters eingependelt und überstieg diese in den letzten 5 Tagen der 20tägigen Periode. Die alten Tiere fraßen im Kontrollversuch bei täglicher Injektion der physiologischen Kochsalzlösung durchschnittlich 21 g/die, die alten Amphetamin-behandelten Tiere ca. 20 g/die mit einem anfänglich erniedrigten Futterkonsum, der nach 10 Tagen dann dem der Kontrolltiere entsprach (Tab. 11, 12, 13, 14).

Gewichtsverlauf und Futterkonsum laufen also bei den alten Amphetamin-behandelten Tieren im Vergleich zu den jungen nicht parallel.

Einfluß des Amphetamins auf das Körpergewicht von jungen und alten Ratten
 Dosis: 5 mg d-Amphetamin/kg/die



Abb. 8

Beziehung zwischen dem Amphetamingehalt im Hirngewebe junger und alter Ratten und der Wirkung des Amphetamins auf Motorik und Temperatur
Dosis: 10 mg d-Amphetamin/kg s.c.

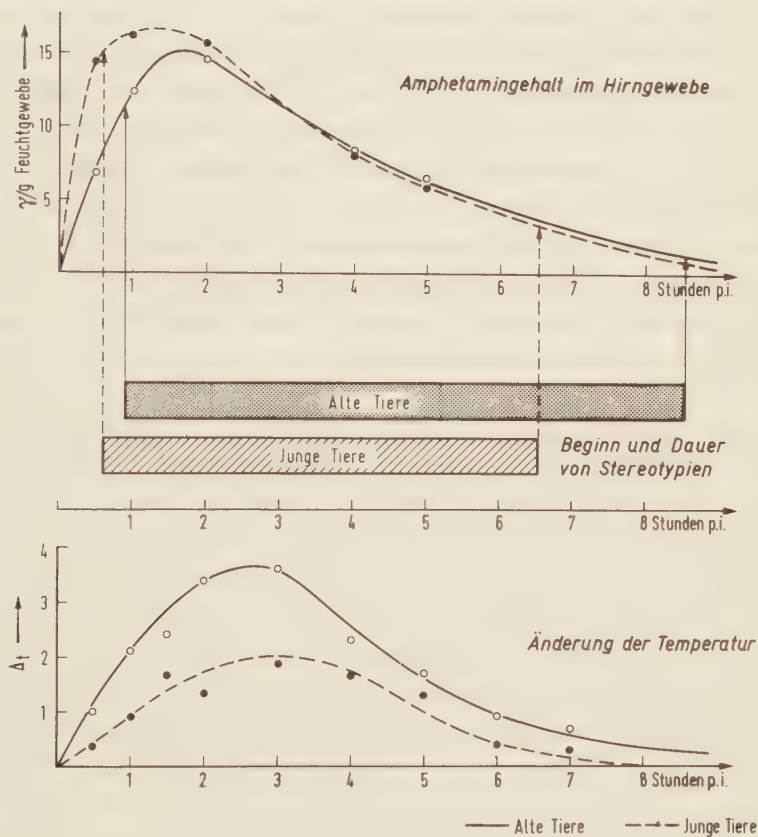


Abb. 9

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Amphetamine gelangen nach oraler oder parenteraler Applikation rasch ins Blut und von dort in das Gewebe der verschiedenen Organe (AXELROD, 5; ELLISON et al., 24). Bereits 1 Stunde nach i.p. Injektion von 10 mg d-Amphetamin ließ sich beispielsweise bei Mäusen eine Amphetaminkonzentration von 39,5 mg/kg in der Leber, von 35,5 mg/kg in der Milz, von 68 mg/kg in der Niere und von 30,5 mg/kg im Hirngewebe nachweisen, eine relativ hohe Konzentration im Vergleich mit dem zu diesem Zeitpunkt bestehenden Plasmaspiegel von 3,8 mg/kg. Im Gegensatz zu den strukturell ähnlichen Katecholaminen überwindet Amphetamin leicht die Bluthirnschranke, wie die gleiche Plasma- und Liquorkonzentration und der hohe Amphetaminegehalt des Hirngewebes erweisen

In Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen fanden YOUNG u. GORDON (79) 30 min nach i.p. Gabe von markiertem Amphetamin die höchste Konzentration im Rattenhirn. Zwischen jungen und alten Ratten war keine deutliche Differenz festzustellen. Bei der subkutanen Verabreichung des Amphetamins lassen sich jedoch hoch signifikante Unterschiede in der Resorption nachweisen. Dieser Befund ist sicher nicht für Amphetamin spezifisch. Schon RIES (63) hat zeigen können, daß die Resorption aus dem subkutanen Gewebe offenbar allgemein bei alten Tieren verlangsamt ist. Bei Rattenversuchen kommt aber noch ein weiterer Faktor hinzu, der mit Altersveränderungen im Sinne einer Funktionsminderung gar nichts zu tun hat. Die Relation Körpergewicht zu Hirngewicht verschiebt sich von den jungen Tieren mit 100 : 1 auf Werte von 200 : 1 bei den alten Tieren. Das Pharmakon wird also bei alten Tieren von der größeren extracerebralen Masse abgefangen, so daß weniger in das Hirngewebe gelangen kann. In der metabolischen Umwandlung der Amphetamine bestehen zwischen den verschiedenen Tierarten Unterschiede qualitativer und quantitativer

Art. Bei der Ratte erfolgt die Entgiftung des Amphetamins hauptsächlich durch Hydroxylierung am Ring mit nachfolgender Glukuronidierung. Ca. 80 % des verabfolgten Amphetamins wird von der Ratte hydroxyliert, 6,5 % vom Kaninchen und nur 0,7 % vom Meerschweinchen (AXELROD, 5). Auch der Mensch eliminiert Amphetamin weitgehend unverändert. Doch hängt dies stark vom pH-Wert des Harns ab. Nach ROWLAND u. BECKETT werden bei einem pH von 8 2,2 %, im sauren Milieu von pH 5 dagegen ca. 66 % der verabfolgten Menge innerhalb von 16 Std. als unverändertes Amphetamin ausgeschieden (65). Der Rest wird beim Menschen, dem Kaninchen und dem Hund vor allem durch oxydative Desaminierung der aliphatischen Seitenkette metabolisiert (DRING et al., 22).

Den Studien AXELRODs (5), ELLISONs et al. (24) sowie den Arbeiten DINGELLS et al. (20) mit einer isoliert durchströmten Rattenleber zufolge wird das Amphetamin in den mikrosomalen Enzymsystemen der Rattenleber metabolisiert. Während AXELROD die oxydative Desaminierung mit Kaninchenleberhomogenat nachweisen konnte, gelang der Nachweis der aromatischen Hydroxylierung in vitro bisher nicht (6). Kürzlich berichteten DINGELL u. BASS, daß mit mikrosomalen Präparationen der Rattenleber zwar eine Metabolisierung des Aminopyrins und des Hexobarbitals erfolgte, aber keine des l- oder d-Amphetamins. Als Grund dafür wird die große Instabilität des hydroxylierenden Enzyms oder der Mangel eines notwendigen Cofaktors im Inkubationsgemisch angenommen (20). Arbeiten von REMMER (61) und KUHLMANN et al. (51) über die geschlechtsspezifische und altersabhängige Entgiftung des Evipans, von CONNEY (17) über die Abhängigkeit der aromatischen Hydroxylierung von Alter, Geschlecht und Hormonverabreichungen regten zu Untersuchungen über mögliche Altersdifferenzen im Abbau des Amphetamins an. Die hier mitgeteilten Ergebnisse sprechen für eine gering verlangsamte Elimination der Substanz bei den alten Tieren. Dieser Befund

widerspricht nicht den von GROPETTI u. COSTA vorgelegten Resultaten, nach denen junge Tiere eine verlängerte biologische Halbwertszeit nach Amphetamingabe aufweisen (37). Sie benutzen im Gegensatz zu den hier verwendeten als jung, aber erwachsen charakterisierten Ratten von 140 - 220 g Körpergewicht, noch nicht geschlechtsreife 40 - 60 g schwere Tiere. Ihre Beobachtung muß im Sinne der Untersuchungen von JANDORF et al. (43) sowie FOUTS und ADAMSON (29) interpretiert werden, wonach sich bei neugeborenen Tieren die Fähigkeit des mikrosomalen Enzymsystems, gewisse Fremdstoffe metabolisieren zu können, erst langsam entwickelt. Die Ergebnisse des chronischen Versuches zeigten, daß bei wiederholter Verabreichung des Amphetamins keine Kumulation und keine Induktion auftritt. Diese Resultate entsprechen den Befunden LEWANDERS, der nach chronischer Gabe von markiertem d-Amphetamin-³H an Ratten aufgrund des unveränderten Ausscheidungsmusters der Urinmetabolite keinen Anhalt für eine verstärkte metabolische Inaktivierung des Amphetamin fand (52). Nicht einmal Vorbehandlungen mit Phenobarbital oder 3-Methylcholanthren haben einen Einfluß auf die Eliminationsgeschwindigkeit des Amphetamins (GROPETTI u. COSTA, 37).

Nach BRODIE et al. antwortet der Organismus auf Amphetamingabe mit einer Vielfalt von Reaktionen, wie verstärkter Reaktivität auf sensorische Reize, erhöhtem Muskeltonus, motor. Erregung, Blutdruckanstieg und Temperaturanstieg u. a. als Ausdruck der ergotropen Prädominanz durch Stimulierung eines zentralen adrenergen Systems (15). Daher wird angenommen, daß die Substanz in verschiedener Weise mit den monoaminergen Mechanismen des zentralen Nervensystems interferiert. Während die Eigenschaft des Amphetamins als indirektes Sympathomimetikum in der Peripherie nicht bestritten wird, bestehen über den zentralen Wirkungsmechanismus verschiedene Ansichten.

Folgende Möglichkeiten sind nach GELDER u. VANE denkbar (34):

1. Amphetamin reagiert direkt mit Katecholaminrezeptoren (direkte sympathomimetische Wirkung).
2. Amphetamin reagiert direkt auf Serotonin-Rezeptoren ein.
3. Amphetamin wirkt indirekt durch Freisetzung von Noradrenalin aus den Speichern (indirekte sympathomimetische Wirkung).
4. Amphetamin wirkt in einer noch unbekannten Reaktionsweise.

Für eine direkte sympathomimetische Wirkung des Amphetamins sprach nach SMITH die Tatsache, daß Amphetamin nach Erniedrigung des Noradrenalin- und Dopamingehaltes im Hirn von Mäusen durch Vorbehandlung mit Reserpin eine unverminderte Wirkung auf die motorische Aktivität zeigte, die durch Hemmstoffe der MAO verstärkt wird. Aus diesen Resultaten zog SMITH den Schluß, daß Amphetamin im ZNS die Eigenschaft eines teils indirekten, teils direkten Sympathomimetikum habe (71). GELDER u. VANE haben diese Folgerung bestritten. Obwohl auch sie eine unverminderte Wirkung des Amphetamins nach Reserpinbehandlung sahen, lehnten sie die sich daraus ableitende direkte sympathomimetische Wirkung mit dem Hinweis ab, daß eine direkte Wirkung des Amphetamins weder auf den isolierten glatten Muskel noch in der Peripherie nach Reserpinvorbehandlung demonstriert werden könnte. Bei einer eventuellen direkten Wirkung müßten sich die zentralen Rezeptoren völlig von denen der Peripherie unterscheiden. Folglich kämen nur die zweite oder vierte der oben angegebenen Möglichkeiten in Betracht, zumal gezeigt werden konnte, daß Amphetamin direkt auf 5 HT-Rezeptoren des glatten Muskels wirkte (34).

Für eine Freisetzung der Hirnkatecholamine durch Amphetamin sprechen Untersuchungen, die eine Anhäufung von Noradrenalin- und Dopaminmetaboliten im Rattenhirn nach Amphetamingabe erkennen ließen (CARLSSON et al., 16; GLOWINSKI u. AXELROD, 35).

Akute Gabe von Amphetamin verursachte eine Erniedrigung des Noradrenalingehalts und eine Erhöhung des Dopaminspiegels im Hirngewebe der Ratte; chronische Amphetaminzufuhr führte zu einer ca. 50 %igen Reduktion des Noradrenalin- und Dopamingehaltes im Rattenhirn (LEWANDER, 52). Toxische Amphetamindosen ließen den Serotoningehalt des Gehirns absinken (BRODIE et al., 15).

Wie bereits im Kapitel V. 2. näher ausgeführt wurde, scheint nach RANDRUP u. MUNKVAD die stereotype Motorik durch Freisetzen von Hirndopamin ausgelöst zu werden (58). Nach neueren Untersuchungen hängt die zentrale Amphetaminwirkung von einem sehr kleinen Pool neu synthetisierten Noradrenalins ab, der auch nicht durch hohe Reserpindosen ausgeschöpft werden kann. Verhindert man in diesem Fall auch die Biosynthese von Noradrenalin durch α -Methyl-p-Tyrosin, einem Hemmer der Tyrosinhydroxylase, läßt sich ein zentraler Effekt des Amphetamins nicht mehr nachweisen. Durch Zufuhr kleiner Mengen an Catecholaminen mittels L-DOPA läßt sich die zentral stimulierende Wirkung des Amphetamins wiederherstellen (HANSON, 38; SULSER et al., 75; FREY, 30).

Amphetamin gilt als Prototyp der "Weckamine". Als chemisch dem Adrenalin verwandte Substanz gehört es in die Gruppe der Sympathikomimetica. Die Hauptwirkung des Amphetamins ist der zentral stimulierende Effekt. Das kommt in den Bezeichnungen "Weckamine", "Psychoenergetikum", "Aufputzmittel", "Leistungsstimulans" zum Ausdruck.

Als tierexperimentell faßbares Maß der zentralen Amphetaminerregung wurde von zahlreichen Autoren die Änderung der Spontanmotilität von Nagetieren nach Amphetamingabe betrachtet. Zur Registrierung der motorischen Aktivität wurden verschiedene Methoden entwickelt. 1938 hat HAUSCHILD in Serienversuchen die Aktivitätszunahme bei der Maus mittels der "Zitterkäfigmethode" geprüft. Von ihm stammen auch die ersten Beobachtungen über die von Amphetamin ausgelösten

Stereotypien (40). ZIEVE bediente sich zur Motilitätsprüfung rotierender Trommeln (82). TORMEY u. LASAGNA (76), SCHUSTER u. ZIMMERMANN (68), VERZAR u. FARNER (77) haben Bewegungen eines Tieres oder eines Kollektivs von Tieren registriert, indem auf Photozellen gerichtete Lichtschranken von den aktivierten Tieren unterbrochen wurden. Die beiden zuletzt genannten Autoren haben sich besonders mit der Frage auseinandergesetzt, welcher Zusammenhang zwischen zentral erregender Wirkung und Alter besteht. In ihren Untersuchungen fanden sie, daß die Spontanaktivität junger Ratten nach einer Dosis von 1 mg Amphetamin/kg s. c. gesteigert und auch zeitlich verlängert war im Vergleich zu alten Ratten. Diesen Befund werteten die Verfasser als ein Zeichen für die Abnahme der Erregbarkeit des Zentralnervensystems im Alter (78).

In den hier dargestellten Versuchen wurde als Indikator der zentral stimulierenden Wirkung des Amphetamins nicht die grobe Motorik, sondern die von RANDRUP u. SCHELKUNOV beschriebenen Stereotypien benutzt.

Nach einer Dosis von 10 mg d-Amphetamin/kg, intraperitoneal appliziert, setzte bei beiden Altersgruppen gleichzeitig das stereotype Verhalten ein. Nach subkutaner Verabreichung trat es bei jungen Ratten ca. 18 Min. früher auf. Dieser Befund, isoliert betrachtet, spricht für eine erhöhte Empfindlichkeit des jungen Organismus gegenüber dem zentral erregenden Effekt des Pharmakons und würde die von FARNER u. VERZAR aufgestellte Hypothese unterstützen.

Wie bereits gezeigt wurde, verläuft die Resorption bei alten Ratten aus subkutanem Gewebe langsamer, so daß eine entsprechend hohe Konzentration im Hirn der alten Tiere erst später erreicht werden kann. Als weiterer Faktor muß die Relation Hirn/extracerebraler Raum beachtet werden, ein Verhältnis, das sich mit zunehmendem Alter verringert. Eine Dosis, die bei jungen Tieren infolge der beschleunigten Resorption, einer anderen Verteilung oder Elimination noch einen zentralen Effekt hervorruft, kann bei alten Tieren völlig

wirkungslos sein. Um präzise Aussagen über die Empfindlichkeit zentralnervöser Strukturen machen zu können, muß deshalb die Wirkmenge am Wirkort (Rezeptor) bekannt sein. Ohne Kenntnis über den Amphetamingehalt im Gehirn ist also eine Aussage über die Empfindlichkeit gegenüber der Substanz kaum möglich.

Obwohl die alten Tiere mit den Stereotypen später als die jungen einsetzten, ließ sich durch die Bestimmung der Amphetaminkonzentration nun eindeutig beweisen, daß die Empfindlichkeit des ZNS gegenüber Amphetamin im Alter gesteigert ist. Für die Auslösung der stereotypen Aktivität benötigen die alten Tiere eine geringere Wirkmenge an Amphetamin, d.h. die Effektivität dieses Pharmakons ist im Alter ausgeprägter (Abb. 5, Abb. 9).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen RANDRUPs ließ sich ferner zeigen, daß die Dauer der Stereotypen nach s.c. und i.p. Gabe des Amphetamins bei alten Tieren signifikant verlängert war; das erscheint um so bemerkenswerter, da nach SLONACKER u. RICHTER die normale Spontanaktivität der Ratte im Alter nachläßt (58, 70, 62). Auch dieses Phänomen einer verlängerten Dauer der stereotypen Motorik resultiert aus der erhöhten Empfindlichkeit der alten Ratten gegenüber dem Amphetamin.

Kürzlich veröffentlichte Untersuchungen von KUHLMANN et al. haben gezeigt, daß der alternde Organismus eine erhöhte Empfindlichkeit auch gegenüber Thiopental aufweist. KUHLMANN stellte fest, daß die Thiopentalkonzentration im Hirngewebe der alten Ratte zehn Minuten nach Applikation der ED_{50} des Thiopentals deutlich niedriger lag als bei jungen Tieren (51). Die Tatsache, daß die Empfindlichkeit zentraler Strukturen auf eine Anzahl von Hormonen und Überträgersubstanzen zunimmt, hat FROLKIS in einer Serie von Experimenten bestätigt. Bei direkter Verabreichung von Acetylcholin in nervösen Strukturen des Gehirns sind die Blutdruckreaktionen bei alten Kaninchen deutlicher ausgeprägt als bei ausgewachsenen Tieren (32).

Anatomische Experimente ergaben, daß die Stereotypen durch Mikro-

injektionen in das Corpus striatum mit Neuroleptica, die gegenüber Amphetamin antagonistisch wirken oder durch Entfernung der Corpora striata gestoppt werden. Biochemischen Untersuchungen zufolge scheint das Amphetamin die stereotype Aktivität durch Einwirkung auf ein dopaminerges System in den Basalganglien hervorzurufen (RANDRUP, MUNKVAD, 58). Durch α -Methylytyrosin, einen Hemmer der Biosynthese von L-DOPA, konnten die durch Amphetamin induzierten Stereotypen gehemmt, durch Injektion von L-DOPA, der physiologischen Vorstufe der Catecholamine, wieder ausgelöst werden (RANDRUP, MUNKVAD, 59). Die Verhinderung der Biosynthese von Noradrenalin durch Diäthylthiocarbamat blieb ohne Einfluß auf die stereotype Aktivität (RANDRUP, SCHEEL-KRÜGER, 60, 66). Während der Amphetaminerregung läßt sich ein erhöhter turnover von Dopamin nachweisen (JONAS, SCHEEL-KRÜGER, 45).

Untersuchungen von HORNYKIEWICZ (42) haben gezeigt, daß Dopamin innerhalb des extrapyramidalen Systems vorwiegend in einem Neuronensystem enthalten ist, dessen Zellkörper in der Substantia nigra lokalisiert sind und dessen Axone im Striatum synaptisch enden. Bei Anwendung fluoreszenzmikroskopischer Techniken ließ sich nachweisen, daß Dopamin in der Substantia nigra in den Zellkörpern der Zona compacta, im Striatum dagegen in den synaptischen Endverzweigungen und Knötchen angereichert ist (DAHLSTRÖM u. FUXE, 19; FUXE et al. 33). HORNYKIEWICZ hat bezüglich des Dopamins die Arbeitshypothese aufgestellt, daß Dopamin als physiologischer Hemmstoff der Neuronenaktivität des Striatums fungiere. Folgt man der Theorie, daß das Striatum physiologischerweise die spontane Motorik hemme, so ruft Dopamin durch Desinhibition der striatalen Neuronenaktivität eine Steigerung der spontanen Motorik hervor (42).

Nach Ansicht von RANDRUP schließt die Annahme, daß Dopamin die entscheidende Rolle in der Auslösung von Stereotypen spielt, jedoch eine Interferenz mit anderen Hirnaminen nicht aus. Möglicherweise hängt das normale Verhalten von einem Gleichgewicht verschiedener

Hirnamine ab. Wird dieses Gleichgewicht gestört, tritt stereotype Aktivität auf (58).

Bei Verabreichung von 5 mg d-Amphetamin/kg über 20 Tage zeigte sich, daß der stimulierende Effekt auf die stereotype Aktivität der Ratten unvermindert anhielt. Weder bei den jungen noch bei den alten Tieren hat sich die Dauer der Stereotypien innerhalb von 20 Tagen signifikant verlängert oder verkürzt (Tab. 5), beide Altersgruppen ließen eine Arzneimittelgewöhnung hinsichtlich des stimulierenden Effektes auf die stereotype Aktivität vermissen. Fehlen einer Toleranzentwicklung haben auch RANDRUP u. MUNKVAD während der Zeit von zwei Monaten beobachtet (57). In einem chronischen Experiment hat LEWANDER eine unveränderte Dauer mit allerdings nachlassender Intensität der Stereotypien beschrieben (52). Diese Ergebnisse über die unvermindert zentral stimulierende Wirkung des Amphetamins korrelieren mit den chemischen Untersuchungen LEWANDERS und den hier vorgelegten Resultaten, die gegen eine Kumulation und gegen eine verstärkte metabolische Inaktivierung des Amphetamins sprachen.

Nach EULER soll Amphetamin als ein fettlösliches Pharmakon, das leicht die Bluthirnschranke überwindet, auf zentrale adrenerge Rezeptoren einwirken und auf diese Weise den hyperthermen Effekt entfalten (26). Darüber hinaus werden auch Veränderungen im Gehalt oder im Stoffwechsel der aromatischen Monoamine im ZNS mit der Wirkung des Amphetamins auf die Regulierung der Körpertemperatur in Zusammenhang gebracht. In Experimenten, in denen FELDBERG unter Umgehen der Bluthirnschranke Monoamine in den Hirnventrikel von Katzen injizierte, führten Noradrenalin und Adrenalin zur Senkung, 5-HT zur Erhöhung der Körpertemperatur. Der Angriffspunkt der Monoamine für die Temperaturregulation scheint im vorderen Hypothalamusgebiet zu liegen (28). Die hier vorgelegten Resultate des Akutversuches haben die enge zeitliche Verknüpfung der Stereotypien

mit dem Temperatureffekt gezeigt, wobei die Temperatur erst nach Beendigung der stereotypen Aktivität zur Ausgangslage zurückkehrte (Kap. III. 3.). Eine Tachyphylaxie, also ein zunehmender Wirkungsverlust des Amphetamins, ließ sich im chronischen Versuch weder bei der Temperatur noch bei stereotyper Motorik beobachten (Kap. III. 2. und 3.).

Die veränderte Letalität nach subkutaner Injektion wurde als Folge einer teils erhöhten, teils verlängerten Temperaturerhöhung gedeutet (Kap. III. 3.). ASKEWS Arbeiten ließen eine direkte Korrelation zwischen der Letalität und der hyperthermen Wirkung des Amphetamins erkennen (2, 3).

Über eine intensive Temperatursteigerung von mehr als 9°F (5°C) nach letalen intravenös bei Hunden injizierten Amphetamindosen hat ZALIS et al. berichtet (81). Nach gleichzeitiger Einnahme von Amphetamintabletten und einem MAO-Hemmer traten bei einer 41-jährigen Frau zunehmende Agitiertheit, Fieber, Koma und Opisthotonus auf. Die mit dem Leben normalerweise nicht zu vereinbarende Temperatur von $109,4^{\circ}\text{F}$ (43°C) ließ sich durch Abkühlen der Fiebrigen im Eiswasserbad und durch Salizylate senken, wodurch das Leben der Patientin bewahrt werden konnte (KRISKO et al., 50; LEWIS, 53). HÖHN u. LASAGNA haben den unmittelbaren Einfluß der Umgebungstemperatur auf die Amphetamintoxizität untersucht und festgestellt, daß Kälte protektiven Einfluß hat (41). In der Monographie von KALANT wurden zwei von fünf aufgeführten Todesfällen ursächlich auf die dabei aufgetretene Temperatursteigerung zurückgeführt (47).

Eine signifikante Verknüpfung zwischen der Letalität auf der einen Seite und dem Effekt auf motorische Aktivität und rektale Temperatur auf der anderen Seite haben GREENBLATT u. OSTERBERG nach Amphetamingabe gefunden (36). Physikalische Limitierung der Bewegungsfreiheit durch einen engen Käfig führte zu einem Rückgang der Amphetamintoxizität (HARDINGE u. PETERSON, 39). Während Ganglienblocker (Hexonium, Cyclamin) keinen Einfluß auf die durch Amphetamin verur-

sachte Temperatursteigerung aufwiesen, konnte die hypertherme Reaktion durch Muskelrelaxantien (Procuran, Diplacin) in muskel-lähmenden Dosen verhindert oder aufgehoben werden (BELENKÝ u. VITOLINA, 10). Offensichtlich ist die durch Amphetamin hervorgerufene Temperaturerhöhung an eine intakte neuromuskuläre Impulsübertragung gebunden. Dieser Auffassung stimmte auch ZALIS et al. zu, der durch neuromuskuläre Blockade nicht nur den Temperaturanstieg bei einer 16mal größeren Amphetamindosis als der gewöhnlichen LD-50 verhindern, sondern auch eine Protektion der Tiere gegenüber dem toxischen Effekt des Amphetamin nachweisen konnte (80, 81).

MORPURGO u. THEOBALD zeigten den generell antagonistischen Effekt von Neuroleptika auf die von Amphetamin verursachte Hyperthermie und motorische Aktivität (55). Doch hemmen nicht nur Neuroleptika (Perphenazin) die stereotype Aktivität und den Temperaturanstieg nach Amphetamin, auch Curare kann beide Effekte verhindern (10). Diese Gegenüberstellung legt den Gedanken nahe, daß Curare den Temperaturanstieg als peripheres, Perphenazin^(R) mit der Partialfunktion als zentrales Muskelrelaxans aufhebt.

Bei der diätetischen Behandlung der Fettsucht werden häufig die sog. "Appetitzügler", bei denen es sich chemisch um Phenylalkylamine handelt, als Adjuvantien angewandt. JORES, LOOS und SPIEGELBERG vermuteten den Wirkungseffekt vor allem in der Beeinflussung des Hungergefühls durch Einwirkung auf zentrale Regulationszentren (46). Systematische Ausschaltungs- und Reizversuche in tierexperimentellen Arbeiten bestärkten die Annahme, daß im Hypothalamus gelegene Zentren wesentlich an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sind. Bilaterale Läsion des Nucleus ventromedialis hypothalami oder elektrische Stimulierung der seitlich angrenzenden Gebiete führen zur Hyperphagie und Mastfettsucht (BROBECK, Jr. et al., 12). Von diesen Resultaten ausgehend stellten BROBECK u. ANAND die These

auf, daß im Nucleus ventromedialis hypothalami ein "Sättigungszentrum" (satiety center) gelegen sei und daß dieses Zentrum die Aktivität eines im Hypothalamus ventrolateral gelegenen "Freß- oder Hungerzentrums" (feeding center), abhängig von der Nahrungsaufnahme, hemmen würde. Bei der elektrischen Ableitung aus dem medialen Hypothalamus fanden sich nach Amphetaminapplikation vergrößerte Amplituden und erhöhte Frequenz. Aufgrund dieser Ergebnisse vermuteten die Autoren, daß Amphetamin infolge Stimulierung des Sättigungszentrums die Nahrungsaufnahme hemmen würde. Diese Erkenntnis bestätigten unlängst BORBELY u. WASER mit einer Untersuchung über den Freßrhythmus der Ratte. Sie gingen von der Überlegung aus, daß das aktivierende laterale Hungerzentrum für den Beginn des Fressens verantwortlich ist, während das hemmende mediale Sättigungszentrum den Freßvorgang unterbrechen müßte. Bei der Applikation von Amphetamin war bei gleichbleibender Anzahl der Mahlzeiten, also konstanter Freßfrequenz, eine stark signifikante Verminderung der durchschnittlichen Mahlzeitmenge gegenüber den Kontrolltieren feststellbar, was für eine stimulierende Wirkung des Amphetamins auf das Sättigungszentrum sprach (11).

Diese scheinbar überzeugenden Auslegungen wurden durch andere Untersuchungen in Frage gestellt: Amphetamin hemmt auch die Futteraufnahme bei hyperphagen Ratten mit coaguliertem Nucleus ventromedialis. Zu erneuter Nahrungsaufnahme können bereits gesättigte Tiere durch elektrische Reizung der lateralen Gebiete des Hypothalamus veranlaßt werden. Amphetamin unterbindet auch diese Form der experimentellen Hyperphagie (STOWE u. MILLER, 74; STARK and TOTTY, 73).

Die widersprüchlichen Ergebnisse lassen sich erklären, wenn man dem Amphetamin statt einer stimulierenden eine inhibitorische Wirkung auf die Aktivität des Freßzentrums zuschreibt.

Tierexperimente im Akut- oder Kurzzeitversuch haben gezeigt, daß der Futterkonsum nach Amphetamingabe eingeschränkt wird. SPENGLER

u. WASER registrierten das Freßverhalten von 300 - 400 g schweren männlichen Ratten während siebenstündiger Futterexposition. Sie fanden bei i.p. Applikation von 2,5 mg d-Amphetamin eine 50 %ige Herabsetzung der Futteraufnahme (72). Nach 20-stündiger Nahrungskarenz fraßen Ratten 90 min nach Amphetamingabe bei einstündigem Futterangebot weniger als unbehandelte Kontrolltiere (BAETTIG, 9). Eine kontinuierliche Abnahme des Körpergewichtes wurde von EHRICH u. KRUMBHAAR (23) bei längerer Verabreichung von 20 mg dl-Amphetamin beobachtet.

Versuche von SHAPIRO u. FREEDMAN und von ENDERS haben darauf hingewiesen, daß den Amphetaminen nicht obligat eine appetitzügelnde Wirkung zuzuordnen ist: Bei Dosen von 2 mg dl-Amphetamin/kg nahmen ca. 220 g schwere kastrierte Ratten an Gewicht zu (69). Ebenso ließ sich eine Gewichtszunahme an unterernährten Ratten bei Nahrungsangebot während des ganzen Tages und Pervitingabe demonstrieren (25).

Für den anorexigenen Effekt der Amphetamine scheint die Ausgangssituation des Organismus verantwortlich zu sein, der in den beiden zuletzt erwähnten Arbeiten - offensichtlich abhängig vom Ernährungsstand und von Sexualhormonen - ausblieb. Welche beachtliche Rolle in dieser Hinsicht auch den Altersunterschieden zukommt, haben die hier durchgeführten Versuche gezeigt. Wie in den Temperaturversuchen wurde in diesen Versuchen eine hypothalamische Funktion getestet, und analog zum Temperaturtest reagierten die alten Ratten empfindlicher auf Amphetamin als die jungen Tiere. Während die jungen Ratten gegenüber der anorexigenen Wirkung resistent blieben - sie nahmen während der 20tägigen Amphetaminperiode wie unbehandelte Kontrolltiere an Körpergewicht zu -, nahmen die alten Ratten unter chron. Amphetamingabe kontinuierlich ab.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden von TORMEY u. LASAGNA überein, die bei jungen Ratten während einer 26tägigen

Versuchsdauer nach Amphetamin Gewichtszunahme, bei älteren Ratten Gewichtsabnahme registrierten (76). FARNER wies nach, daß eine tägl. dl-Amphetamindosis von 2 mg/kg über 10 Tage verabfolgt, bei 5 und 11 Monate alten Ratten keinen Einfluß auf Futterkonsum und Körpergewicht hatte, während beides bei 26 - 29 Mon. alten Ratten von einer signifikanten Abnahme betroffen war (78).

Bei beiden Altersgruppen kam es während der Versuchsdauer zu Schwankungen in der Futteraufnahme (siehe Kap. III, 4.). Während die jungen Tiere den durch die motor. Erregung bedingten Energieverlust durch erhöhte Nahrungsaufnahme kompensieren konnten, versagte bei den alten Tieren die Anpassungsfähigkeit der zentralen Regulationszentren. Sie können den infolge der stereotypen Aktivität gesteigerten Kalorienverbrauch nicht mehr durch den Futterkonsum decken. Daß der durch Appetitzügler bewirkte Gewichtsverlust nicht allein als Folge der verminderten Nahrungsaufnahme anzusehen ist, zeigte das Experiment von OPITZ u. LOESER, bei dem mit Chlorphentermin behandelte Tiere mehr an Gewicht abnahmen als unbehandelte Kontrolltiere bei gleicher Nahrungsbeschränkung (56).

Die hier vorgelegten Resultate können dafür sprechen, daß sich bei den jungen Tieren schneller eine Toleranz gegenüber dem anorexigenen Effekt und eine wirkungsvolle Regulation gegenüber dem erhöhten Kalorienverbrauch bei stereotyper Aktivität einstellt als bei den alten Ratten.

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit standen folgende Fragen:

1. Ändert sich die Pharmakokinetik des Amphetamins mit steigendem Alter?
2. Erfahren die zentralnervösen Wirkungen des Amphetamins im Alter eine Modifikation?
3. Sind altersabhängige Effekte durch eine mit zunehmendem Alter sich ändernde Empfindlichkeit zentralnervöser Strukturen bedingt?

4. Führt die chronische Verabreichung von Amphetamin zu einer Kumulation oder zu einer verstärkten metabolischen Inaktivierung? Entwickelt sich parallel dazu altersabhängig eine Verstärkung oder Abschwächung der Amphetaminwirkungen?

Als Ausdruck zentralnervöser Wirkungen wurde der Einfluß des Amphetamins auf Körpertemperatur und -gewicht sowie auf die sog. stereotype Motorik gewertet.

Erste Antworten und Hinweise auf eine im Alter veränderte Pharmakokinetik gaben die Konzentrationsbestimmungen in Leber- und Hirngewebe bei alten und jungen Ratten. In Übereinstimmung mit AXELROD ließ sich nach Gabe von 10 mg d-Amphetamin/kg eine relativ rasche, innerhalb von 8 - 10 Stunden abgeschlossene Elimination der Substanz feststellen. Bei alten Ratten war die biologische Halbwertszeit etwas verlängert, die Resorption aus subkutanem Gewebe stark verzögert. Ein Vergleich des zeitlichen Verlaufs der Amphetaminkonzentrationen im Hirngewebe mit den von Amphetamin ausgelösten Effekten ergab einige interessante Gesichtspunkte:

Es besteht eine zeitlich enge Verknüpfung zwischen Amphetaminkonzentration auf der einen Seite und den Stereotypen und der Temperaturänderung auf der anderen Seite, beide Effekte sind an das Vorhandensein von Amphetamin gebunden. Die Temperatur steigt bei beiden Altersgruppen an und kehrt erst nach Beendigung der stereotypen Aktivität zur Ausgangslage zurück. Die auffallende Vermaschung der extrapyramidalen Motorik mit der Temperatur, die Zusammenhänge zwischen Toxizität und Temperatureffekt, die stets gleichzeitige Beeinflussung der Motorik und der Temperatur durch antagonistisch wirkende Pharmaka sprechen dafür, daß die nach Amphetamingabe beobachtete Temperaturerhöhung sekundär durch vermehrte Muskelaktivität verursacht sein kann.

Bei alten Ratten hielten die Stereotypen länger an, auch die Temperatursteigerung war bei ihnen ausgeprägter als bei jungen Ratten. Um

eine präzise Aussage über die Erregbarkeit zentralnervöser Strukturen machen zu können, genügt es nicht, allein von diesen erzielten Effekten auszugehen. Für die Interpretation derartiger Untersuchungen erwies sich die Korrelation zwischen den Effekten und der Wirkmenge am Wirkort, in diesem Fall des Amphetamingehalts im Hirngewebe, als nützlich.

Die Auswertung der Befunde ergab, daß die alten Tiere unter Beachtung dieser Kriterien weitaus empfindlicher hinsichtlich des temperatursteigernden und des Stereotypien auslösenden Effektes nach Amphetamin reagieren.

Im chronischen Versuch erhielten die Ratten 5 mg/kg/die Amphetamin über einen Zeitraum von 20 Tagen. Da bei dieser geringen Applikationsfrequenz (1mal/die) pro Zeiteinheit weniger Substanz zugeführt wird, als in derselben Zeit aufgrund der raschen Elimination ausgeschieden wird, konnte keine Kumulation des Amphetamins in den untersuchten Geweben festgestellt werden. Ebenso wenig ergab sich ein Anhaltspunkt für eine verstärkte metabolische Inaktivierung. Parallel zu diesem Befund konnte eine Abschwächung oder Verstärkung der Effekte des Amphetamins auf Temperatur und Motorik nicht beobachtet werden.

Ein Anhalt für die Entwicklung einer Arzneimitteltoleranz oder für einen zunehmenden Wirkungsverlust im Sinne der Tachyphylaxie war nicht erkennbar.

Die Ergebnisse über Temperaturveränderung und Dauer der Stereotypien im Verlaufe des chronischen Versuches wichen nicht von den im Akutversuch ermittelten Werten ab. Als dritter Parameter der zentralerregenden Wirkung wurde der Einfluß des Amphetamins auf das Körpergewicht und den Futterkonsum untersucht. Trotz täglicher Amphetamingabe nahmen die jungen Tiere wie unbehandelte Kontrolltiere an Gewicht zu.

Bei den alten Ratten kam es während der 20tägigen Versuchsdauer zu einem deutlichen Gewichtsverlust. Der Futterkonsum, anfangs re-

duziert, übertraf am Ende der Amphetaminperiode bei den jungen Tieren die Futteraufnahme der gleichaltrigen Kontrolltiere, während bei den alten Tieren der Futterverbrauch in den letzten Tagen der Versuchsperiode dem der Kontrolltiere entsprach.

Diese Ergebnisse und weitere Befunde, in denen kastrierte und unterernährte Ratten trotz Amphetamingabe an Gewicht zunahmen, lassen erkennen, daß der anorexigene Effekt des Amphetamins von der jeweiligen Ausgangssituation des Organismus abhängt.

Während die jungen Tiere den durch die Stereotypen verursachten erhöhten Kalorienverbrauch durch eine vermehrte Nahrungsaufnahme kompensieren konnten, gelang dies den alten nicht. Es scheint, daß im Alter die Regulationsfähigkeit der autonomen Zentren des Hypothalamus eingeschränkt ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Die pharmakologische Beeinflussung der Körpertemperatur, der extrapyramidalen Motorik und des Körpergewichtes wurde bei erwachsenen jungen und alten Ratten nach einmaliger und chronischer Gabe von Amphetamin untersucht. Die zentralnervösen Wirkungen wurden mit dem Amphetamingehalt in Hirn- und Lebergewebe unter Berücksichtigung der Zeit, Dosis und Applikationsart in Beziehung gesetzt.

Die Konzentrationsbestimmungen ergaben, daß bei alten Ratten die Resorption aus subkutanem Gewebe und die Elimination des Amphetamins im Verhältnis zu jungen Ratten verzögert erfolgt. Aus der Gegenüberstellung der ermittelten Wirkmenge am Wirkort und den erzielten Effekten ließ sich eine gesteigerte Empfindlichkeit der zentralnervösen Strukturen im Alter gegenüber Amphetamin nachweisen. Für die Auffassung, daß alte Tiere empfindlicher auf Amphetamin reagieren als junge, sprachen die bei alten Tieren länger anhaltenden Stereotypen, eine sich ständig wiederholende, ziellose und zwanghafte Bewegungsform und eine intensivere, ausgesprochen exzessive Temperaturerhöhung bei einem geringeren Amphetamingehalt am Wirkort.

Im chronischen Versuch ergaben die Bestimmungen des Amphetamingehaltes in Leber- und Hirngewebe keinen Anhalt für eine Kumulation oder einen beschleunigten Abbau durch Induktion. Parallel dazu ließ sich ein zunehmender Wirkungsverlust, etwa im Sinne einer Tachyphylaxie oder einer Toleranzentwicklung, in der Versuchsperiode nicht beobachten; die Wirkung des Amphetamins auf Temperatur und Stereotypen blieben bei alten und jungen Tieren unter Beibehaltung der im Akutversuch registrierten Differenzen konstant. Bei der Überprüfung des Körpergewichtes ließ sich ein altersabhängiger Unterschied feststellen. Während bei den jungen Tieren das Gewicht trotz fortgesetz-

ter Amphetamingabe wie bei unbehandelten Kontrolltieren ansteigt, tritt bei den alten Tieren unter den gleichen Bedingungen ein Gewichtsverlust ein. Dieser Befund wurde als eingeschränkte Regulationsfähigkeit autonomer Zentren des Hypothalamus im Alter gewertet.

Fragen des Stoffwechsels und des möglichen Wirkmechanismus des Amphetamins wurden in der Diskussion ausführlich erörtert.

Tabelle 1

Akutversuch: Zeit-Konzentration-Verhältnis bei intraperitonealer
Applikation von 10 mg.-d-Amphetamin/kg

	Gewebe	min p.i.	n	Amphetamin- gehalt γ/g	t	p
Alte Tiere	Hirn	30	12	21,06 $\pm$ 2,53		
Junge Tiere	Hirn	30	12	21,02 $\pm$ 2,19	0,02	<0,90
Alte Tiere	Leber	30	12	22,25 $\pm$ 1,96		
Junge Tiere	Leber	30	13	21,36 $\pm$ 1,53	1,25	<0,30
Alte Tiere	Hirn	60	12	16,03 $\pm$ 1,58		
Junge Tiere	Hirn	60	12	16,10 $\pm$ 1,39	0,10	<0,95
Alte Tiere	Leber	60	12	16,98 $\pm$ 1,00		
Junge Tiere	Leber	60	12	15,17 $\pm$ 2,06	2,72	<0,02
Alte Tiere	Hirn	120	12	10,45 $\pm$ 1,11		
Junge Tiere	Hirn	120	12	9,31 $\pm$ 0,89	2,79	<0,02
Alte Tiere	Leber	120	12	13,27 $\pm$ 1,73		
Junge Tiere	Leber	120	12	9,08 $\pm$ 0,91	7,42	<0,001
Alte Tiere	Hirn	200	12	6,84 $\pm$ 1,13		
Junge Tiere	Hirn	200	12	6,27 $\pm$ 1,31	1,13	<0,3
Alte Tiere	Leber	200	12	8,06 $\pm$ 1,52		
Junge Tiere	Leber	200	12	5,38 $\pm$ 0,90	5,24	<0,001

Tabelle 2

Akutversuch: Zeit-Konzentration-Verhältnis bei subkutaner Applikation
von 10 mg d-Amphetamin/kg

		Gewebe	min	p. i.	n	Amphetamin- gehalt γ/g	t	p
Alte	Tiere	Hirn	30		12	6,84 $\pm$ 1,26	15,14	<0,001
Junge	Tiere	Hirn	30		12	14,51 $\pm$ 1,22		
Alte	Tiere	Leber	30		12	5,64 $\pm$ 1,59	7,77	<0,001
Junge	Tiere	Leber	30		12	10,09 $\pm$ 1,19		
Alte	Tiere	Hirn	60		12	12,43 $\pm$ 1,99	4,68	<0,001
Junge	Tiere	Hirn	60		12	16,25 $\pm$ 2,00		
Alte	Tiere	Leber	60		12	10,55 $\pm$ 2,08	4,75	<0,001
Junge	Tiere	Leber	60		12	15,05 $\pm$ 2,52		
Alte	Tiere	Hirn	120		12	14,69 $\pm$ 1,27	1,84	<0,10
Junge	Tiere	Hirn	120		12	15,76 $\pm$ 1,56		
Alte	Tiere	Leber	120		12	12,34 $\pm$ 1,38	2,77	<0,02
Junge	Tiere	Leber	120		12	14,24 $\pm$ 1,94		
Alte	Tiere	Hirn	240		12	8,36 $\pm$ 1,49	0,49	<0,7
Junge	Tiere	Hirn	240		12	8,11 $\pm$ 0,85		
Alte	Tiere	Leber	240		12	7,71 $\pm$ 1,36	3,08	<0,01
Junge	Tiere	Leber	240		12	8,48 $\pm$ 1,45		
Alte	Tiere	Hirn	300		12	6,62 $\pm$ 0,42	2,60	<0,02
Junge	Tiere	Hirn	300		12	5,84 $\pm$ 0,94		
Alte	Tiere	Leber	300		12	5,4 $\pm$ 0,68	2,01	<0,10
Junge	Tiere	Leber	300		12	6,02 $\pm$ 0,82		

Tabelle 3

Chronischer Versuch: Bestimmung der Amphetamin-Konzentration

Tgl. Dosis: 5 mg d-Amphetamin/kg i.p.

Bestimmung der Amphetaminkonzentration in Leber-
und Hirngewebe 45 min p.i. am 1., 4., 11. und
21. Tag der Versuchsserie

	Gewebe	Tag	n	Amphetamin- gehalt γ/g	t-Wert	p
Alte Tiere	Leber	1.	12	10,03 $\pm$ 2,14		
Junge Tiere	Leber	1.	12	9,05 $\pm$ 0,75	1,49	$\angle 0,2$
Alte Tiere	Hirn	1.	12	10,74 $\pm$ 2,67		
Junge Tiere	Hirn	1.	12	8,6 $\pm$ 1,8	2,3	$\angle 0,05$
Alte Tiere	Leber	4.	10	8,12 $\pm$ 1,04		
Junge Tiere	Leber	4.	12	8,2 $\pm$ 0,74	0,44	$\angle 0,7$
Alte Tiere	Hirn	4.	10	9,2 $\pm$ 2,05		
Junge Tiere	Hirn	4.	12	7,36 $\pm$ 1,85	2,22	$\angle 0,05$
Alte Tiere	Leber	11.	12	9,74 $\pm$ 1,03		
Junge Tiere	Leber	11.	12	9,39 $\pm$ 1,07	0,81	$\angle 0,5$
Alte Tiere	Hirn	11.	12	8,48 $\pm$ 1,06		
Junge Tiere	Hirn	11.	12	8,15 $\pm$ 1,23	0,69	$\angle 0,5$
Alte Tiere	Leber	21.	12	9,9 $\pm$ 1,67		
Junge Tiere	Leber	21.	12	8,76 $\pm$ 1,22	1,91	$\angle 0,1$
Alte Tiere	Hirn	21.	12	9,66 $\pm$ 1,28		
Junge Tiere	Hirn	21.	12	8,73 $\pm$ 0,87	2,06	$\angle 0,1$

(Fortsetzung)

(Fortsetzung zu Tabelle 3)

Signifikanzprüfung : t-Test nach Student

Alte Tiere, Leber :	1./21. Tag : t = 0,15	p < 0,9
Alte Tiere, Hirn :	1./21. Tag : t = 0,71	p < 0,5
Junge Tiere, Leber :	1./21. Tag : t = 1,25	p < 0,3
Junge Tiere, Hirn :	1./21. Tag : t = 0,22	p < 0,9

Tabelle 4

Akutversuch: Stereotypien

Dosis: 10 mg d-Amphetamin/kg

Intraperit. u. subkutane Inj.	Beginn (min p.i.)	Dauer (min)
A (junge Ratten, n = 15) i.p. Inj.	14,4 ± 2,9	227, 6 ± 26,0
B (alte Ratten, n = 15) i.p. Inj.	14,6 ± 3,8	346, 2 ± 32,5
C (junge Ratten, n = 10) s.c. Inj.	35,5 ± 3,7	296, 7 ± 22,8
D (alte Ratten, n = 10) s.c. Inj.	53,1 ± 7,0	461, 6 ± 39,7

Signifikanzprüfung: t-Test nach Student

A/C	t = 16,0 p 0,001	t = 6,79 p < 0,001
B/D	t = 30,48 p 0,001	t = 7,99 p < 0,001
A/B	t = 0,14 p 0,001	t = 11,01 p < 0,001
C/D	t = 7,06 p 0,001	t = 12,42 p < 0,001

Tabelle 5

Chronischer Versuch: Stereotypien

nach tgl. Gabe von 5 mg d-Amphetamin/kg i. p.

Tag	Junge Tiere		Alte Tiere	
	Beginn (min p. i.)	Dauer (min)	Beginn (min p. i.)	Dauer (min)
1.	15,5 ± 2,2	141,6 ± 3,9	14,8 ± 0,9	174,5 ± 9,4
2.	9,5 ± 1,1	156,8 ± 2,31	11,5 ± 2,3	198,7 ± 12,3
3.	8,9 ± 3,9		7,5 ± 1,3	186,1 ± 17,4
4.	6,3 ± 2,1	157,4 ± 5,3	7,0 ± 1,6	189,1 ± 10,3
5.	5,7 ± 0,8	162,9 ± 7,5	7,3 ± 1,4	192,8 ± 1,5
6.	7,1 ± 0,9	160,0 ± 7,6	7,8 ± 1,7	182,7 ± 3,3
11.	7,9 ± 1,3	148,9 ± 1,4	7,7 ± 1,0	169,7 ± 7,3
14.	8,1 ± 1,5	151,9 ± 3,7	8,5 ± 1,4	160,0 ± 17,3
17.	8,0 ± 1,1	146,3 ± 5,7	9,3 ± 1,3	169,4 ± 6,1
20.	8,0 ± 1,4	141,4 ± 4,8	7,8 ± 1,9	171,8 ± 8,1

Signifikanzprüfung mit dem t-Test nach Student

Dauer: 1. Tag/17. Tag	t = 2,58	t = 1,89
	p < 0,02	p < 0,10
Dauer: 1. Tag/20. Tag	t = 0,11	t = 0,82
	p < 0,95	p < 0,5

Tabelle 6

Einfluß des Amphetamins auf die Temperatur im Akutversuch

Differenz zur Ausgangstemperatur $\bar{x}$ in ° C				
Min. p.i.	Junge Tiere	Alte Tiere	Junge Tiere	Alte Tiere
	Intraperitoneale Injektion		Subkutane Injektion	
3	- 0,07	- 0,04	+ 0,03	- 0,03
6	- 0,03	+ 0,04	+ 0,18	± 0,00
9	+ 0,07	+ 0,06	+ 0,53	+ 0,05
12	+ 0,28	+ 0,22	+ 0,53	- 0,08
15	+ 0,33	+ 0,34	+ 0,28	+ 0,18
20	+ 0,47	+ 0,54	+ 0,28	+ 0,38
25	+ 0,72	+ 0,88	+ 0,43	+ 0,78
30	+ 1,00	+ 1,18	+ 0,35	+ 1,03
45	+ 1,77	+ 1,46	+ 0,58	+ 1,40
60	+ 2,02	+ 2,12	+ 0,92	+ 2,13
90	+ 2,14	+ 2,24	+ 1,67	+ 2,40
120	+ 2,12	+ 2,74	+ 1,33	+ 3,41
180	+ 1,66	+ 3,15	+ 1,85	+ 3,61
240	+ 1,10	+ 2,22	+ 1,65	+ 2,30
300	+ 0,40	+ 0,86	+ 1,32	+ 1,67
360	+ 0,12	+ 0,65	+ 0,40	+ 0,90
480	+ 0,05	- 0,20	+ 0,23	+ 0,67
Std. p.i.				
12	- 0,10	- 0,25	+ 0,13	- 0,53
18	± 0,00	- 0,22	+ 0,23	- 0,77
24	+ 0,08	+ 0,13	+ 0,33	- 0,17

(Fortsetzung)

(Fortsetzung zu Tabelle 6)

Signifikanzprüfung der Δ_T -Maxima

- | | |
|----------------------------|---|
| 1. Intraperit. Injektion: | Junge Ratten, Max. nach 90 Min.
$n = 7, \bar{x} = 2,14, s = 0,58$
Alte Ratten, Max. nach 180 Min.
$n = 5, \bar{x} = 3,15, s = 0,32$ |
| $t = 3,52 \quad p < 0,01$ | |
| 2. Subkutane Injektion : | Junge Ratten, Max. nach 180 Min.
$n = 6, \bar{x} = 1,85, s = 0,82$
Alte Ratten, Max. nach 180 Min.
$n = 8, \bar{x} = 3,61, s = 0,51$ |
| $t = 6,77 \quad p < 0,001$ | |

Signifikante Temperaturerhöhung gegenüber der Ausgangstemperatur

- | | |
|---------------------|---|
| 1. I.p. Injektion : | Junge T. nach 30 min, $p < 0,001$ Freiheitsgr. 10
Alte T. nach 30 min, $p < 0,001$ Freiheitsgr. 14 |
| 2. S.c. Injektion : | Junge T. nach 90 min, $p < 0,001$ Freiheitsgr. 17
Alte T. nach 45 min, $p < 0,02$ Freiheitsgr. 13 |

Tabelle 7

Änderungen der Körpertemperatur gegenüber der Ausgangstemperatur
 Δ_T bei täglicher Gabe von 5 mg d-Amphetamin/kg i. p.

Junge Ratten				Alte Ratten			
Tag	Δ_T °C	t	p	Tag	Δ_T °C	t	p
1.	0,83	4,47	<0,001	1.	1,41	5,73	<0,001
2.	1,22	7,22	<0,001	2.	1,8	7,62	<0,001
3.	0,97	7,47	<0,001	3.	1,51	6,34	<0,001
4.	1,2	8,74	<0,001	4.	1,64	4,76	<0,001
5.	1,22	14,53	<0,001	5.	1,32	5,44	<0,001
6.	1,03	11,04	<0,001	6.	1,66	8,23	<0,001
7.	1,34	12,53	<0,001	7.	1,54	7,46	<0,001
9.	1,43	12,48	<0,001	8.	1,40	8,01	<0,001
11.	1,31	13,73	<0,001	10.	1,74	8,42	<0,001
13.	1,00	12,88	<0,001	12.	1,24	6,17	<0,001
16.	1,27	11,17	<0,001	14.	1,19	6,65	<0,001
18.	1,09	9,35	<0,001	16.	1,45	6,75	<0,001
20.	0,78	6,6	<0,001	19.	1,38	7,89	<0,001

t-Test der Temperaturdifferenzen zwischen beiden Altersstufen

Mittelwert der t -Werte der alten Tiere : 1,48

" " " " jungen Tiere : 1,13

$t = 5,23$ $p < 0,001$

(Fortsetzung)

(Fortsetzung zu Tabelle 7)

t-Test innerhalb einer Altersgruppe

Jung	:	1. Tag/18. Tag	t = 1,51	p < 0,20
		1. Tag/20. Tag	t = 0,16	p < 0,90
Alt	:	1. Tag/16. Tag	t = 0,16	p < 0,90
		1. Tag/19. Tag	t = 0,12	p < 0,95

Tabelle 8

Änderungen des Körpergewichts (Δ_G) bei täglicher Gabe von

5 mg d-Amphetamin/kg (Junge Tiere) in g

Tag	Kontrolltiere Δ_G [g]	mit Amphet. behand. Tiere Δ_G [g]	t	p
1.	+ 2,0	+ 0,85	1,29	< 0,30
2.	- 0,6	+ 3,0	2,28	< 0,05
3.	+ 1,8	+ 0,3	1,02	< 0,40
4.	+ 1,9	- 0,62	1,62	< 0,20
5.	+ 2,0	+ 4,84	1,81	< 0,10
6.	+ 5,0	+ 2,78	1,02	< 0,40
7.	+ 6,5		0,05	< 0,975
8.		+ 6,61		
11.	+ 9,5	+ 12,07	1,05	< 0,40
13.	+ 15,0	+ 13,3	0,57	< 0,60
15.	+ 18,5	+ 15,84	0,90	< 0,40
17.	+ 19,3	+ 17,0	0,69	< 0,50
20.	+ 25,0	+ 23,07	0,60	< 0,60

Tabelle 9

Änderungen des Körpergewichtes (Δ_G) bei täglicher Gabe von
5 mg d-Amphetamin/kg (Alte Tiere) in g

Tag nach Injektion	Kontrolltiere Δ_G [g]	mit Amphet. behand. Tiere Δ_G [g]	t	p
1.	+ 4,3	- 2,9	3,8	<0,001
2.	+ 0,6	- 4,0	2,33	<0,05
3.	+ 2,9	- 3,3	2,84	<0,01
4.	+ 3,9	- 8,4	5,57	<0,001
5.	+ 3,7	- 9,3	5,91	<0,001
6.	+ 4,1	- 10,0	4,43	<0,001
7.	+ 2,5	- 7,1	3,07	<0,005
9.	+ 3,2	- 10,0	4,48	<0,001
12.	+ 1,9	- 9,5	3,29	<0,005
14.	+ 6,4	- 9,3	5,91	<0,001
16.	+ 2,9	- 11,1	4,16	<0,001
18.	+ 1,5	- 14,9	5,99	<0,001

Tabelle 10

Gleichungen der Regressionsgeraden:

1. Alte Tiere (Amphetamingabe)

$$Y = - 7,7 - 0,58 (x - 7,46)$$

2. Junge Tiere (Amphetamingabe)

$$Y = 7,62 + 1,15 (x - 8,07)$$

(Fortsetzung)

(Fortsetzung zu Tabelle 10)

3. Alte Tiere (Kontrolle)

$$Y = 2,9 + 0,08 (x - 8,46)$$

4. Junge Tiere (Kontrolle)

$$Y = 8,86 + 1,05 (x - 8,33)$$

Tabelle 11

Nahrungsaufnahme junger Tiere in g

Tage	Kontrolltiere	Amphetamin- behandelte Tiere
1	18,4	14,9
2	19,0	15,9
3	19,3	17,5
4	18,7	16,2
5	20,3	16,8
6	18	18,0
7	16,6	18,2
8	17,8	19,0
9	17,2	18,5
10	19,4	17,1
11	16,9	18,2
12	19,0	17,3
13	18,4	18,8
14	18,7	17,8
15	16,8	19,5

(Fortsetzung)

(Fortsetzung zu Tabelle 11)

Tage	Kontrolltiere	Amphetamin- behandelte Tiere
16	17,9	20,5
17	19,1	20,4
18	18,5	22,0
19	19,3	20,0
20	19,0	20,0
	$\bar{x} = 18,41$	$\bar{x} = 18,3$

Tabelle 12

Nahrungsaufnahme alter Tiere in g

Tage	Kontrolltiere NaCl	mit Amphetamin behandelte Tiere
1	22,0	17
2	21,7	19,5
3	21,3	17
4	24,3	19,5
5	22,4	19,5
6	19,7	19,2
7	18,9	19,3
8	20,5	19,0
9	20,5	20,8
10	21,2	20,5
11	21,2	20,5

(Fortsetzung)

(Fortsetzung zu Tabelle 12)

Tage	Kontrolltiere	mit Amphetamin behandelte Tiere
12	22, 5	23
13	17, 3	22, 7
14	20, 7	20, 4
15	20, 4	20, 0
16	22, 5	20, 0
17	21, 4	20, 0
18		22, 7
19		21, 0
20		21, 0
	$\bar{x} = 21, 06$	$\bar{x} = 20, 1$

Tabelle 13

Gewichtsänderung junger Ratten (Δ_G)

Kontrolltiere: Täglich 1 ml phys. NaCl-Lösung/100 g KG während
20 Tagen

Tier	Gewicht [g]		Δ_G [g]
	Anfang	Ende	
1	215	245	+ 30
2	190	220	+ 30
3	135	155	+ 20
4	160	175	+ 15
5	150	175	+ 25

(Fortsetzung)

(Fortsetzung zu Tabelle 13)

Tier	Gewicht [g]		Δ_G [g]
	Anfang	Ende	
6	160	190	+ 30
7	220	245	+ 25
8	175	200	+ 25
9	215	250	+ 35
10	165	180	+ 15

Gewichtszunahme: $n = 10$, $\bar{x} = 25$, $s = 6,67$

Mit Amphetamin behandelte junge Tiere: 5 mg d-Amphetamin/kg/die

Tier	Gewicht		Δ_G [g]
	Anfang	Ende	
1	190	210	+ 20
2	175	200	+ 25
3	171	198	+ 27
4	158	170	+ 12
5	198	230	+ 32
6	191	220	+ 29
7	165	180	+ 15
8	171	196	+ 25
9	161	183	+ 22
10	141	150	+ 9
11	241	280	+ 39
12	207	222	+ 15
13	160	190	+ 30

Gewichtsänderung, t-Test gegenüber den Kontrolltieren: $t = 0,60$ $p < 0,60$

Gewichtszunahme: $n = 13$, $\bar{x} = 23,07$, $s = 8,66$

Tabelle 14

Gewichtsänderung alter Ratten (Δ_G)

Kontrolltiere: Täglich 1 ml physiol. NaCl-Lösung/100 g KG über
20 Tage

Tier	Gewicht [g]		Δ_G [g]
	Anfang	Ende	
1	320	320	$\pm$ 0
2	330	330	$\pm$ 0
3	295	310	+ 15
4	300	310	+ 10
5	270	265	- 5
6	270	280	+ 10
7	330	320	- 10
8	330	320	- 10
9	290	310	+ 20
10	280	285	+ 5
11	360	370	+ 10
12	255	275	+ 20
13	315	320	+ 5
14	280	285	+ 5

Gewichtszunahme: n = 14, $\bar{x}$ = 5,36, s = 9,7

(Fortsetzung)

(Fortsetzung zu Tabelle 14)

Mit Amphetamin behandelte Tiere: 5 mg d-Amphetamin/kg/die

Tier	Gewicht		G	g
	Anfang	Ende		
1	330	300	-	30
2	325	325	±	0
3	345	330	-	15
4	270	265	-	5
5	340	320	-	20
6	360	340	-	20
7	340	312	-	28
8	275	263	-	12
9	330	320	-	10
10	290	277	-	13
11	280	270	-	10
12	280	265	-	15
13	340	335	-	5
14	310	285	-	25

Gewichtsabnahme: n = 14, $\bar{x}$ = - 14,85, s = 8,91

t-Test alte Tiere: 536 gegen - 14,85: t = 5,99 p 0,001

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ARNETT, J.H., St.E. HARRIS: The effects of small doses of amphetamine sulfate upon the aged.
Geriatrics 3 (1948), 84 - 88
2. ASKEW, B.M.: Amphetamine toxicity in aggregated mice.
J. Pharm. Pharmacol. 13 (1961), 701 - 703
3. -----: Hyperpyrexia as a contributory factor in the toxicity of amphetamine to aggregated mice.
Brit. J. Pharmacol. Chemotherap. 19 (1962), 245 - 257
4. AVERBUCH, E.S., I.P. LAPIN: Psychiatric and pharmacologic aspects of some peculiarities of effects of antidepressants in the aged.
Neuro-Psychopharmakologie, 2,2 (1969), 88 - 92
5. AXELROD, J.: Studies on sympathomimetic amines.
II. The biotransformation and physiological disposition of d-amphetamine, d-p-hydroxy-amphetamine and d-methamphetamine.
J. Pharma. exp. Ther. 110 (1954), 315 - 326
6. -----: The enzymatic deamination of amphetamine (benzedrin)
J. Biol. Chem. 214 (1955), 753
7. AXMACHER, Fr.: Giftempfindlichkeit und Lebensalter.
Z. Alternsforsch. 1 (1939), 130 - 151
8. BANGA, J.: Der Effekt der schwachen organischen Säuren auf die Rattenschwanz-Kollagenfasern von jungen und alten Tieren.
Gerontologia 1 (1957), 325 - 346

9. BÄTTIG, K.: Differential psychopharmacological patterns of action in rats.
In: Psychopharmakologische methods, hrsg. von Z. VOTAVA.
Pergamon, London 1963
10. BELENKY, M.L. and M. VITOLINA: The pharmacological analysis of the hyperthermia caused by phenamine (amphetamine).
Int. J. Neuropharmacol. 1 (1962), 1 - 7, Pergamon Press
11. BORBÉLY, A. u. P. WASER: Das Freßverhalten der Ratte - Häufigkeit und Gewicht der Mahlzeiten unter dem Einfluß von Amphetamin.
Psychopharmacologia (Berl.) 9 (1966), 373 - 381
12. BROBECK, J.R., S. LARSSON and E. REYES: A study of the electrical activity of the hypothalamic feeding mechanism.
J. Physiol., London, 132 (1956), 358
13. BRODIE, B.B. and S. UDENFRIEND: Methyl orange reaction.
J. Biol. Chem., 158 (1945), 705
14. BRODIE, B.B., S. UDENFRIEND and DILL
Methyl orange reaction.
J. Biol. Chem., 168 (1947 a), 319
15. -----, S. SPECTOR and P.A. SHORE: Interaction of drugs with norepinephrine in the brain.
Pharmacol. Rev. 11 (1959), 548 - 566
16. CARLSSON, A., K. FUXE, B. HAMBERGER and M. LINDQUIST: Biochemical and histochemical studies on the

effects of imipramine-like drugs and (+) amphetamine on
central and peripheral catecholamine neurons.

Acta physiol. scand. 76 (1966), 481 - 497

17. CONNEY, A.H.: Pharmacological implications of microsomal
enzyme induction.
Pharmac. Rev. 19 (1967), 317 - 366
18. COPER, H., H. HADASS: Pharmakologische Grundlagen einer
Therapie mit zentralwirksamen Arzneimitteln im Alter.
Pharmakopsychiatrie • Neuro-Psychopharmakologie, 2, 2
(1969), 92 - 100
19. DAHLSTRÖM, A., K. FUXE: Evidence for the existence of
monoamine-containing neurons in the central nervous
system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies
of the brain stem.
Acta physiol. scand. Suppl. 232 (1964), 62
20. DINGELL, J.V., A.D. BASS: Inhibition of the hepatic
metabolism of amphetamine by desipramine.
Biochem. Pharmacol. 18 (1969), 1535 - 1538
21. DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage (1. revidierter Nachdruck 1969)
22. DRING, L.G., R.L. SMITH, R.T. WILLIAMS: The fate of
amphetamine in man and other mammals.
J. Pharm. Pharmacol. 18 (1966), 402
23. EHRLICH, W.E., E.B. KRUMBHAR: The effects of large doses
of benzedrine sulfate on the albino rat: Functional and
tissue changes.
Ann. Int. Med. 10 (1937), 1874 - 1888

24. ELLISON, T., L. GUTZAIT, E.J. van LOON: The comparative metabolism of d-amphetamine-C¹⁴ in the rat, dog and monkey.
J. Pharm. exp. Ther. 152 (1966), 383
25. ENDERS, A.: Die appetitvermindernde Wirkung von Phenyl-alkylderivaten bei Entfettungskuren.
Klin. Wschr. (1952), 995
26. v. EULER, C.: Physiology and pharmacology of temperature regulation.
Pharmacol. Rev. 13 (1961), 361
27. FÄHNDRICH, E.: Pharmakologische Wirkungen unter chronischer Zufuhr von Perazin bei alten und jungen Ratten.
Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin (1969)
28. FELDBERG, W.: Neue experimentelle Ergebnisse im Hypothalamus.
Acta Neurovegetativa 30 (1967), 169 - 189
29. FOUTS, J.R., R.H. ADAMSON: Drug metabolism in the newborn rabbit.
Science 129 (1959), 897 - 898
30. FREY, H.-H.: Drug-induced changes of physiologically active agents in the central nervous system and their significance.
Pharmakopsychiatrie · Neuro-Psychopharmakologie 2, 3 (1969), 176 - 190
31. FROLKIS, V.V.: Regulatory process in the mechanism of ageing.
Exp. Geront. 3 (1968 b), 113 - 123

32. FROLKIS, V.V.: Das autonome Nervensystem im alternden Organismus.
Triangel, Sandoz-Zeitschrift für Medizinischen Wissenschaft, Band 8, 8 (1969), Sonderheft "Gerontologie"
33. FUXE, K., T. HÖKFELT, O. NILSSON: Observations on the cellular localization of dopamine in the candate nucleus of the rat.
Z. Zellforsch. 63 (1964), 701
34. GELDER, M.G., J.R. VANE: Interaction of the effects of tyramine, amphetamine and reserpine in man.
Psychopharmacologia 3 (1962), 231 - 241
35. GLOWINSKI, J., J. AXELROD: Effects of drugs on the uptake, release and metabolism of H^3 -norepinephrine in the rat brain.
J. Pharmacol. exp. Ther. 149 (1965), 43 - 49
36. GREENBLATT, E.N., A.C. OSTERBERG: Correlations of activating and lethal effects of excitatory drugs in grouped and isolated mice.
J. Pharmacol. exp. Ther. 131 (1961), 115 - 119
37. GROPETTI, A., E. COSTA: Factors affecting the rate of disappearance of amphetamine in rats.
Int. J. Neuropharmac. 8 (1969), 209 - 215
38. HANSON, L.C.F.: Evidence that the Central Action of Amphetamine is mediated via Catecholamines.
Psychopharmacologia 9 (1966), 78

39. HARDINGE, M.G., D.I. PETERSON: The effects of exercise and limitation of movement on amphetamine toxicity. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 141 (1963), 260 - 265
40. HAUSCHILD, F.: Zur Pharmakologie des 1-Phenyl-2-methyl-amino-propans (Pervitin). *Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. und Pharmacol.* 191 (1939), 465 - 481
41. HÖHN, R., L. LASAGNA: Effects of aggregation and temperature on amphetamine toxicity in mice. *Psychopharmacologia (Berl.)* 1 (1960), 210 - 220
42. HORNYKIEWICZ, O.: Gegenwärtiger Stand der biochemisch-pharmakologischen Erforschung des extrapyramidal-motorischen Systems. *Pharmakopsychiatrie • Neuro-Psychopharmakologie* 1, 1 (1968), 6
43. JANDORF, W.R., R.P. MAICKEL, B.B. BRODIE: Inability of newborn mice and guinea pigs to metabolize drugs. *Biochem. Pharmac.* 1 (1959), 352 - 354
44. JANSSEN, P., C. NIEMEGEERS, K. SCHELLEKENS: Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drug (major tranquillizers) from animal data? *Drug Res. (Arzneim. Forsch.)* 15 (1965), 104 - 117
45. JONAS, W., J. SCHEEL-KRÜGER: Amphetamine induced stereotyped behaviour correlated with the accumulation of o-methylated dopamin. *Arch. int. Pharmacodyn.* 177, 2 (1969), 379

46. JORES, A., M. LOOS, U. SPIEGELBERG: Weckamine in der Behandlung der Fettsucht.
Die Medizinische (1952), 24
47. KALANT, O.J.: The amphetamines, toxicity and addiction.
University of Toronto Press 1966
48. KATO, R., E. CHIESARA, G. FRONTINO: Induced increase of meprobamate metabolism in rats pretreated with phenobarbital or phenaglycodol in relation to age.
Experientia 17 (1961), 520 - 521
49. KENNEDY, G.C.: Discussion on experimental approaches to obesity.
Experimental hypothalamic obesity.
Proc. roy. Soc. Med. 44 (1951), 899 - 902
50. KRISKÓ, J., E. LEWIS, J.E. JOHNSON: Severe hyperpyrexia due to tranlycypromine-amphetamine toxicity.
Ann. Int. Med. 70 (1969), 559 - 564
51. KUHLMANN, K., M. ODUAH, H. COPER: Über die Wirkung von Barbituraten bei Ratten verschiedenen Alters.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. und Pharmacol. (im Druck)
52. LEWANDER, T.: Urinary excretion and tissue levels of catecholamines during chronic amphetamine intoxication.
Psychopharmacologia (Berl.) 13 (1968), 394 - 407
53. LEWIS, E.: Hyperpyrexia with antidepressant drugs.
Brit. Med. J. 5451 (1965), 1671 - 1672

54. MAICKEL, R.P., R.H. LOX, Jr., F.P. MILLER, D.S. SEGAL,
R.W. RUSSEL: Correlation of brain levels of drugs
with behavioral effects.
J. Pharmacol. exp. Ther. 165 (1969), 216 - 224
55. MORPURGO, C., W. THEOBALD: Pharmacological modifications
of the amphetamine-induced hyperthermia in rats.
Europ. J. Pharmacol. 2 (1967), 287 - 294
56. OPITZ, K., A. LOESER: Über den Einfluß appetithemmender
Substanzen auf das Fettgewebe,
Klin. Wschr. (1963) 41, 193 - 196
57. RANDRUP, A., I. MUNKVAD: Stereotyped activities produced
by amphetamine in several animal species and man.
Psychopharmacologia (Berl.) 11 (1967), 300
58. RANDRUP, A., I. MUNKVAD: Behavioural stereotypies induced
by pharmacological agents.
Pharmakopsychiatrie · Neuro-Psychopharmakologie 1, 1
(1968)
59. RANDRUP, A., I. MUNKVAD: Role of catecholamines in the
amphetamine excitatory response.
Nature (Lond.) 211 (1966), 540
60. RANDRUP, A., J. SCHEEL-KRÜGER: Diethyldithiocarbamate and
amphetamine stereotype behaviour.
J. Pharm. Pharmacol. 18 (1966), 752
61. REMMER, H.: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Ent-
giftung von Evipan und Thiopental bei Ratten.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. und Pharmacol.
233 (1958), 173

62. RICHTER, C. P.: A behavioristic study of the activity of the rat.
Comp. Psychol. Monogr. 1922
63. RIES, W.: Physiologie und Pathologie der Kapillarpermeabilität unter besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus.
Halle: VEB Carl Marnold, 1956
64. ROSSO, R., L. DOLFINI, G. FRANCHI: Metabolism of amphetamine in tumor bearing rats.
Biochem. Pharmacol. 17 (1968), 633 - 634, Pergamon Press
65. ROWLAND, M., A. H. BECKETT: The amphetamines: Clinical and pharmacokinetic implications of recent studies of an assay procedure and urinary excretion in man.
Drug Res. (Arzneim. Forsch.) 16 (1966), 1369
66. SCHEEL-KRÜGER, J., A. RANDRUP: Stereotype hyperactive behaviour produced by dopamine in the absence of noradrenaline.
Life Sci. 6 (1967), 1389 - 1398
67. SCHELKUNOW, E. L.: Adrenergic Effect of Chronic Administration of Neuroleptics.
Nature 214 (1967)
68. SCHUSTER, C. R., J. ZIMMERMANN: Timing behaviour during prolonged treatment with dl-amphetamine.
J. Exper. Analysis Behav. 4 (1961), 327 - 330
69. SHAPIRO, S. L., L. FREEDMAN: Effect of dosage level of amphetamine tartrate on weights of castrate male rats.
Arch. Int. Pharmacodyn. 112 (1957), 419 - 426

70. SLONAKER, J.R.: The normal activity of the white rat at different ages.
J. comp. Neurol, 17 (1907), 342 - 359
71. SMITH, C.B.: Effect of d-amphetamine upon brain amine content and locomotory activity of mice.
J. Pharmacol. exp. Ther. 147 (1965), 96 - 102
72. SPENGLER, J., P. WASER: Der Einfluß verschiedener Pharmaka auf den Futterkonsum von Albino-Ratten im akuten Versuch.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. und Pharmacol. 237 (1959), 171 - 185
73. STARK, P., C.W. TOTTY: Effects of amphetamines on eating elicited by hypothalamic stimulation.
J. Pharmacol. exp. Ther. 158 (1967), 272
74. STOWE, F.R., Jr., A.T. MILLER, Jr.: The effect of amphetamine on food intake in rats with hypothalamic hyperphagia.
Experientia (Basel) 13 (1957), 114 - 115
75. SULSER, F., M.L. OWENS, M.R. NORVICH, J.V. DINGELL:
The relative role of storage and synthesis of brain norepinephrine in the psychomotor stimulation evoked by amphetamine and tetrabenazine.
Psychopharmacologia (Berl.) 12 (1968), 322
- ⁷⁶
TORMEY, J., L. LASAGNA: Relation of thyroid function to acute and chronic effects of amphetamine in the rat.
J. Pharmacol. exp. Ther. 128 (1960), 201 - 209

77. VERZAR, F.: Lectures on Experimental Gerontology
in : J.E. BIRREN (Ed) "American Lecture Series (R)",
No. 532 (1963) A Monograph in Amer. Lec. in
Geriatrics and Gerontology,
Charles C. Thomas Publ., Springfield/Ill. USA
78. VERZAR, F., D. FARNER: Untersuchungen über die Wirkung
von Pharmaka auf Tiere verschiedenen Alters.
Gerontologia 4 (1960), 143 - 161
79. YOUNG, R.L., M.W. GORDON: The disposition of ^{14}C
amphetamine in rat brain.
J. Neurochem. 9 (1962), 161 - 167
80. ZALIS, E.G., G. KAPLAN, G.D. LUNDBERG, R.A. KNUTSON:
Acute lethality of the amphetamines in dogs and its
antagonism by curare.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118 (1965), 557 - 561
81. ZALIS, E.G., G.D. LUNDBERG, R.A. KNUTSON: The
pathophysiology of acute amphetamine poisoning with
pathologic correlation.
J. Pharmacol. exp. Ther. 158 (1967), No. 1
82. ZIEVE, L.: Effect of Benzedrine on activity.
Psychol. Rec. 1 (1937), 343 - 346

Herrn Professor Dr. med. H. Coper danke ich sehr für seine wertvollen Ratschläge und seine ständige Bereitschaft, auftretende theoretische und methodische Probleme zu diskutieren.

L e b e n s l a u f

Am 11.2.42 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Andreas Ziem und seiner Ehefrau Gerda Ziem, geb. Jankowiak, in Berlin geboren. Im April 1945 starb mein Vater durch Kriegseinwirkung.

Nach sechsjähriger Grundschulzeit und dem Besuch der 2. Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges in Berlin-Neukölln begann ich im Mai 1961 mit dem Studium der Medizin in Berlin. Im Oktober 1967 legte ich an der Freien Universität Berlin das medizinische Staatsexamen ab.

Die verschiedenen Abschnitte der Medizinalassistentenausbildung habe ich in Mannheim, Kiel und Berlin absolviert. Die vorliegende Arbeit habe ich während meiner Tätigkeit als Medizinalassistent am Institut für Neuropsychopharmakologie der Freien Universität Berlin angefertigt.

Druck:

DISSERTATIONSDRUCKSTELLE
der Ernst-Reuter-Gesellschaft
der Förderer und Freunde
der Freien Universität Berlin e. V.
Pächter: Franz Augustin
1 Berlin 33, Garystr. 45

